

année 1963

N°

1168

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

par

MASSOUBRE Marcel

Ancien Externe en 1er des Hôpitaux de PARIS

né le 17 août 1926 à MEYMAC (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DU DEMEMBREMENT EVENTUEL DE LA

POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

Travail du CENTRE de RECHERCHES sur les MALADIES OSTEO-ARTICULAIRES

(I.N.H.) - Hôpital COCHIN

Professeur F. DELBARRE

Président de Thèse : Professeur F. DELBARRE

Année 1963

N °

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ETAT)

par

MASSOUBRE Marcel

Ancien Externe en 1er des Hôpitaux de PARIS

né le 17 août 1926 à MEYMAC (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DU DEMEMBREMENT EVENTUEL DE LA

POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

Travail du CENTRE de RECHERCHES sur les MALADIES OSTEO-ARTICULAIRES

(I.N.H.) - Hôpital COCHIN

Professeur F. DELBARRÉ

Président de Thèse : Professeur F. DELBARRÉ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0024

1.2.1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.),
GASTINEL (F.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL
(P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.),
MATHIEU (F.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET
(P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT ,
PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.),
SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie). . .	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHCHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
	{ Beaujon LORTAT-JACOB (J.L.)
	{ Cochin LEGER (L.)
	{ Cochin ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Pitié CORDIER (G.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECCOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENEGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	Lariboisière SEZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudeloque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . . .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique . .	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) .	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.

Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLCT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GCUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	{ BARBIER (F.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINCR (L.) TOURNIER (F.)
Biochimie médicale	{ BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (F.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JERCME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (F.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BLISKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)

MM.

Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MARCOIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAFIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.), pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	{ FOURNIER (E.) GUENICT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUSET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (F.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	{ BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
Pathologie exotique	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
Pathologie expérimentale	THOMERET (G.)
	SCHNEIDER (J.)
	BENHAMOU (J.-P.)
	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.), pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
Pathologie médicale	RICHET (G.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)

.../

Pathologie médicale (suite)	{	HENNEQUET (A.)
		HIMBERT (J.)
		HOUSSET (E.)
		LAROCHE (Cl.)
		LESCBRE (R.)
		LEVEQUE (B.)
		MACREZ (C.)
		MOREAU (L.)
		NICK (J.)
		ROYER (F.)
		TOURNEUR (R.)
Pédiatrie - Puériculture	{	WOLFROMM (R.)
		LAFOURCADE (J.)
		LEPERCQ (G.)
		MANDE (R.)
		MOZZICONACCI (P.)
		POLONOVSKI (C.)
Pharmacologie	{	ROSSIER (A.)
		VIALATTE (J.)
Physiologie	{	BOISSIER (J.)
		LECHAT (P.)
		BARRES (G.)
		DEJOURS (P.) pr. s. ch.
		DURAND (J.)
		GIRARD m. conf.
Physique médicale	{	HUGELIN (A.)
		SCHERRER (J.)
		CHANTEUR (J.)
		GOUGEROT (L.), m. conf., pr. s. ch.
		GREMY (F.), m. conf.
		MILHAUD (G.)
Pneumo phtisiologie	{	PELLERIN (P.)
		ROUCAYROL (J.-Cl.)
		TUBIANA (M.), m. conf.
Psychiatrie	{	KREIS (B.)
		MEYER (A.)
		RENAULT (P.)
Psychiatrie infantile	{	FICHOT (P.)
		DENIKER (F.)
		DUCHE (D.)
Rhumatologie	{	FLAVIGNY (H.)
		DELBARRE (F.), pr. s. ch.

MM.

Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (F.) MARCHE (J.)
Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES
UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (F.) pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET
UNIVERSITAIRE . . { BOLTANSKY (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque } Conservateur du Musée d'Histoire de la } Médecine }	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs , {	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaire {	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.)

A Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

qui nous a inspiré cette thèse, nous
en a montré l'intérêt et nous fait
l'honneur d'en accepter la présidence,

qu'il veuille trouver ici le témoignage
respectueux de notre profonde gratitude
pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Professeur Florent COSTE

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de la Clinique Rhumatologique à la
Faculté de Médecine de Paris

Nous le remercions très respectueuse-
ment de son enseignement de si haute
qualité.

A Madame le Docteur F. BASSET

Assistante d'Anatomo-Pathologie des Hôpitaux.

qui a guidé avec tant de bienveillance
toute la partie anatomo-pathologique
de ce travail.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat

Monsieur le Professeur R. MERLE d'AUBIGNÉ²
Monsieur le Professeur R. MOREAU
Monsieur le Professeur G. BROUET
Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur F. LHERMITTE
Monsieur le Professeur J. LENEGRE
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur P. SOULIÉ²

Externat en premier

Monsieur le Docteur M. PESTEL
Monsieur le Docteur P. BLANCHON

Avec toute notre gratitude.

P L A N

I - INDIVIDUALISATION DE LA M.R.

- 1°) - Clinique.
- 2°) - Biologique.
- 3°) - Anatomo-pathologique.

II - FORMES ATYPIQUES DE LA M.R.

- 1°) - Cliniques.
- 2°) - Biologiques.
- 3°) - Anatomo-pathologiques.

III - PRESENTATION DE QUATRE OBSERVATIONS DE "POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE".

IV - L'ARTERITE RHUMATOIDE.

V - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU TISSU SYNOVIAL.

- 1°) - Synoviale normale.
- 2°) - Synoviale de la M.R.
- 3°) - Synoviale de la M.L.
- 4°) - Synoviale de la P.A.N.
- 5°) - Synoviale de la Sclérodermie.
- 6°) - Synoviale de la Dermatomyosite.

VI - DISCUSSION DES QUATRE OBSERVATIONS.

- 1°) - Clinique.
- 2°) - Biologique.
- 3°) - Anatomo-pathologique.

VII - CONCLUSIONS.

A B R E V I A T I O N S

- P.C.E. : Polyarthrite Chronique Evolutive.
M.R. : Maladie Rhumatoïde.
F.R. : Facteur Rhumatoïde.
F.II : Fraction II de COHN.
M.L. : Maladie Lupique. = L.E.D. = S.L.E.
P.A.N. : Périartérite noueuse.
W.R. : Réaction de Waaler et Rose.
A.R.A. : American Rheumatism Association.

I N T R O D U C T I O N

Longtemps mal connue, la polyarthrite chronique évolutive a suscité, particulièrement depuis la découverte du système rhumatoïde, un nombre considérable de travaux tant en France qu'à l'étranger.

Nous nous demandons, dans cette thèse, si l'entité clinique P.C.E. ne renferme pas, à côté de la M.R. qui constitue l'étiologie la plus fréquente, des affections d'essence différente.

C H A P I T R E I

INDIVIDUALISATION DE LA
MALADIE RHUMATOIDE

oOo

INDIVIDUALISATION DE LA MALADIE RHUMATOÏDE

C'est à ses caractères cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques que la maladie rhumatoïde doit son autonomie.

L'A.R.A. a établi une liste de critères de diagnostic positif, contrebalancés par des critères d'exclusion et qui permet de faire le diagnostic de M.R. certaine, probable ou possible. Ils ne sont pas exempts de critiques mais la majorité des auteurs s'accorde pour reconnaître leur valeur.

1°) - CARACTERES CLINIQUES

Typiquement, la M.R. s'installe insidieusement, chez une femme encore jeune.

Les arthrites atteignent électivement les articulations interphalangiennes proximales, les articulations métacarpo-phalangiennes des 2ème, 3ème et 4ème doigts et les poignets. Elles réalisent une tuméfaction douloureuse.

La douleur, de rythme inflammatoire avec exacerbation nocturne laisse le matin un enraidissement qui nécessite toujours un long dérouillage.

Souvent asymétrique au début, l'atteinte articulaire devient à peu près symétrique au cours de l'évolution, qui se fait sur un mode chronique, les poussées étant entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes. Tour à tour de nombreuses articulations sont atteintes. Les sacro-iliaques, le rachis dorsal et lombaire sont épargnés. Plus tard apparaîtront les déformations caractéristiques, alors que s'installent des ankyloses incomplètes et

toujours douloureuses.

Ces signes articulaires s'accompagnent dans un certain nombre de cas :

- de nodosités sous-cutanées
- d'adénopathies discrètes, épitrochléennes, ou axillaires
- de modifications trophiques, cutanées en particulier.

On note souvent, au cours des poussées, une altération modérée de l'état général avec quelquefois une fébricule.

Au tout début de la maladie, l'aspect radiologique des interlignes articulaires peut être strictement normal.

Plus ou moins rapidement apparaissent :

- une tuméfaction des parties molles, visible sur les clichés

- une décalcification en bandes épiphysaires,

puis, plus tardivement, des microgéodes dans les épiphyses et les os du carpe.

Finalement, le cartilage est détruit, attaqué à la fois superficiellement par le pannus synovial et par sa face profonde, par la prolifération d'un tissu de granulation venu de l'os.

Les signes de destruction ostéo-articulaire apparaissent alors nettement sur les clichés.

2°) - CARACTERES BIOLOGIQUES (28-69)

Deux groupes de signes biologiques doivent être successivement envisagés :

- a) - les signes traduisant l'inflammation
- b) - les signes mettant en évidence la présence du facteur rhumatoïde dans le sérum des malades.

a) - Signes traduisant l'inflammation

La vitesse de sédimentation des hématies mérite la première place; c'est un test simple, fidèle, peu onéreux, pouvant être facilement répété, permettant de suivre l'évolution et de contrôler l'efficacité du traitement.

Elle est accélérée au cours des poussées, entre 30 et 50 mm. à la première heure, en moyenne.

Signalons les causes d'erreur, par excès surtout, dont il faudra toujours tenir compte : infection latente (O.R.L., dentaire, génitale), anémie.

Les autres tests sont moins utilisés :

- dosage du fibrinogène
- dosage de l'haptoglobine
- tests de floculations sériques.

L'électrophorèse montre une augmentation des α_2 et des γ -globulines.

La N.F.S. permet de constater, une anémie fréquente, modérée, hypochrome; une hyperleucocytose est classique mais inconstante, la série blanche est souvent normale.

Le liquide synovial a une formule inflammatoire. Il est riche en éléments et en protéines, mais pauvre en mucine. Ce dernier caractère constitue un des onze critères de l'A.R.A.

b) - Les signes mettant en évidence la présence du facteur rhumatoïde.

K. MEYER a constaté en 1922 que les sérums de deux malades non atteints de polyarthrite agglutinaient les hématies de moutons sensibilisées par un immum sérum de lapin anti-mouton.

1931 - CECIL (et coll.) montrent que les sérums de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive agglutinent les streptocoques; il s'agissait en réalité d'une réaction non spécifique retrouvée par la suite pour d'autres germes.

1940 - WAALER le premier établit une corrélation entre le phénomène initialement décrit par MEYER et la M.R.

1948 - ROSE qui ne semble pas avoir eu connaissance des travaux de WAALER fait les mêmes constatations.

1952 - HELLER montre l'affinité du F.R. pour les γ -globulines humaines fixées sur des hématies de mouton tannées.

1956 - JACOBSON (et coll.,) décrivent le test F.II. hématies tannées.

1956 - EPSTEIN (et coll.,) montrent qu'une réaction d'agglutination peut être réalisée entre le F.R. et la γ -globuline de la F.II.

1957 - SINGER et PLOTZ utilisent le polystyrène comme support des γ -globulines de la F II.

SVARTZ et HELLER mettent au point une technique d'adsorption préalable des hétéro-agglutinines des sérums à étudier. De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet.

Deux techniques sont actuellement communément utilisées pour la mise en évidence du F.R. :

1) - La réaction de WAALER et ROSE modifiée par HELLER et SVARTZ qui est une réaction d'agglutination des hématies de mouton sensibilisées par un immun sérum de lapin anti-mouton, après adsorption des hétéro-agglutinines du sérum à étudier.

2) - Les tests type F II dans lesquels le système rhumatoïde réagit avec des γ -globulines modifiées :

- soit par fixation sur des hématies tannées (test F II hématies tannées)

- soit par fixation sur des particules inertes, latex par exemple (test F II latex).

De multiples variantes de ces techniques ont été décrites, mais toutes reposent sur le même mécanisme immuno-sérologique.

Résultats :

En 1959 GILLIOT étudie pour son mémoire de Rhumatologie fait sous la direction du Pr. DELBARRE, 702 sérums, dont 218 proviennent de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive et 484 de sujets témoins.

Dans la polyarthrite chronique évolutive le test au latex est positif 182 fois (83,5 % des cas) alors que la réaction d'hémagglutination est positive 146 fois seulement (66 % des cas).

Chez les 484 témoins, la réaction d'hémagglutination est positive dix fois (2,6 % des cas) et la réaction au latex est positive dix-huit fois (3,6 %).

L'année suivante M.F. KAHN pour sa thèse de Médecine étudie 112 sérums de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive.

La réaction de Waaler et Rose est positive 69 fois, soit dans 61,9 % des cas.

La réaction au latex est positive 93 fois, soit dans 83 % des cas.

Parmi les 53 sérums témoins la réaction de Waaler et Rose est positive dans 3,7 % des cas et le latex est positif dans 5,6 % des cas.

La réaction au latex apparaît plus sensible mais donne également un pourcentage plus élevé de faux résultats positifs.

(27_a) En 1961, au symposium du C.I.O.M.S. de Rome, F. DELBARRE et M.F. KAHN font une étude de la valeur et signification du phénomène rhumatoïde

Les résultats publiés dans la littérature montrent :

- 78,4 % de résultats positifs sur 3.693 polyarthrites de type non précisé,
- 81,7 % de résultats positifs sur 1.402 polyarthrites avérées.

Nous envisagerons ultérieurement la signification des cas de polyarthrites à sérologie négative.

Mais une réaction positive peut s'observer en dehors de la M.R. et en particulier au cours des grandes collagénoses.

Dans sa statistique, KAHN donne les résultats suivants :

- M.L. : 28,6 % de résultats positifs
- Sclérodermie : 41,4 % de résultats positifs
- Dermato-myosite : 12 % de résultats positifs
- P.A.N. : 28,5 % de résultats positifs

Des résultats positifs s'observent encore au cours d'autres affections :

- certaines maladies hépatiques : 14,6 %
- maladies dysglobulinémiques

Il semble que dans ces cas, seules les réactions du type F II soient positives.

Les réactions sont positives enfin chez environ 20 % des consanguins de malades atteints de M.R.

Dans une population témoin la fréquence des résultats positifs est de 2,9 %.

Comme le fait remarquer COSTE : "la signification du F.R. est nosologique plus que diagnostique".

De plus, la sérologie est souvent négative, rappelons le, au cours des premiers mois d'évolution de la maladie.

Néanmoins la constatation d'une sérologie positive au cours d'une polyarthrite par ailleurs typique est un argument décisif permettant de porter le diagnostic de maladie rhumatoïde.

Signalons que le F.R. est une euglobuline, stable, migrant à l'électrophorèse dans la zone γ .

L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit d'une β_{2M} -globuline, et plusieurs travaux récents ont prouvé l'hétérogénéité du F.R., si bien qu'il semble plus correct de parler de système rhumatoïde.

3°) - CARACTERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES (48 - 80)

La M.R. est une maladie inflammatoire du tissu conjonctif.

Les lésions articulaires occupent certes une place prépondérante, mais dans certaines formes de la maladie, leur diffusion est très grande.

La description d'une nodosité sous-cutanée peut servir de schéma.

Du centre à la périphérie, on distingue trois zones :

- une zone centrale de nécrose fibrinoïde, se colorant en rouge par le réactif de Schiff, ce qui signe sa nature mucopolysaccharidique.

- une couronne histiocyttaire, affectant souvent une disposition palissadique.

- une couche inflammatoire enfin, constituée d'amas cellulaires où prédominent les lymphocytes et les plasmocytes.

Selon l'âge de la lésion, cette couche est plus ou moins scléreuse. On trouve dans ces nodules des altérations vasculaires qui seront décrites ultérieurement.

A) - Lésions des tissus articulaires.

La lésion anatomique initiale semble porter sur la synoviale qui apparaît :

- macroscopiquement, rouge et oedémateuse, avec des villosités hyperplasiques, grisâtres ou rosées.

La guérison du processus inflammatoire entraîne une cicatrisation fibreuse responsable de raideur et d'ankylose.

- Microscopiquement dominant :

- l'hypertrophie de la couche synovioblastique, avec disposition des cellules en plusieurs strates.
- hypercellularité de toute l'épaisseur de la synoviale.
- présence d'amas inflammatoires lymphocytaires, souvent disposés en nodules.
- hypervascularisation enfin avec épaissement des parois artériolaires.
- dans de très-rare cas, présence de nodules rhumatoïdes, pathognomoniques.

Il s'en faut que les lésions observées soient toujours aussi typiques.

Les difficultés d'interprétation sont nombreuses et l'on sait qu'il existe des différences d'aspect d'un point à un autre de la synoviale (CRUICKSHANK) (23), la punch-biopsie peut porter sur une zone peu touchée. Les lésions se modifient avec l'âge et perdent de leur caractère.

Les effets du traitement ne peuvent pas enfin être négligés (45).

Le pannus est en rapport avec les lésions synoviales. Il prolifère à partir du bord d'insertion de la synoviale sur le cartilage qu'il érode et détruit. C'est d'abord une languette conjonctivo-vasculaire, riche en cellules inflammatoires. Il subit peu à peu une transformation fibreuse, pauvre en cellules.

B) - Lésions des tissus péri-articulaires :

- L'épiphyse de l'os est le siège d'une ostéoporose.
- Les espaces médullaires sont larges et remplis de graisse, on y remarque la présence d'amas inflammatoires, parfois d'aspect nodulaire.
- La plaque osseuse compacte sous-chondrale peut disparaître en totalité.
- A un stade tardif seulement, on observe une condensation osseuse.
- Les lésions des gaines tendineuses sont semblables à celles de la synoviale, une exsudation est fréquente.
- On peut noter, dans les tendons, une dissociation des fibres collagènes avec parfois présence de nodules rhumatoïdes et nécrose fibrinoïde. Cliniquement, ces lésions se traduisent par la rétraction, exceptionnellement par la rupture.

C) - Lésions extra-articulaires.

Lésions musculaires :

- L'amyotrophie des muscles voisins des articulations atteintes est constante.
- Histologiquement on retrouve assez souvent une dégénérescence plus ou moins marquée des fibres musculaires, des nodules inflammatoires lympho-plasmocytaires, volontiers péri-

vasculaires et surtout des altérations des petites artères musculaires.

Lésions nerveuses :

On peut observer des nodules lympho-plasmocytaires dans le périnéurium des nerfs périphériques, mais ce sont les lésions vasculaires qui sont responsables des névrites ischémiques périphériques signalées avec une fréquence croissante au cours de la maladie.

Lésions cardiaques :

L'examen cardiaque clinique, radiologique et électrique, est, en principe, négatif au cours de la M.R.; en fait, les examens anatomiques ont montré l'existence relativement fréquente de lésions (péricardite fibreuse adhésive, nodules rhumatoïdes, surtout à la base de l'insertion des valvules aortiques).

Lésions pleuro-pulmonaires :

La symphyse pleurale est fréquente. Des nodules rhumatoïdes peuvent exister dans le parenchyme pulmonaire. Il existe parfois une sclérose interstitielle diffuse.

Les lésions ganglionnaires sont habituellement à type d'hyperplasie réticulaire.

La rate parfois hypertrophiée, est le siège d'une congestion passive, ou d'une hyperplasie réticulo-endothéliale.

On ne note généralement pas d'autres lésions viscérales en dehors de complications, en particulier de l'amylose.

Tels sont les caractères cliniques, biologiques et anatomiques, qui permettent de porter à coup sûr le diagnostic de maladie rhumatoïde.

CHAPITRE II

FORMES ATYPIQUES DE LA MALADIE RHUMATOIDE

oOo

- II -

FORMES ATYPIQUES DE LA MALADIE RHUMATOÏDE

Elles doivent être envisagées du triple point de vue clinique, biologique, anatomo-pathologique.

1°) - FORMES ATYPIQUES PAR LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Nous n'insisterons pas sur les formes atypiques classiques, qu'il s'agisse des formes polyarticulaires à évolution subaigüe, des formes à début longtemps monoarticulaire, des formes hydarthrodiales... Actuellement, dans ces cas, le recours à la punch-biopsie permet parfois de faire un diagnostic précoce, confirmé ultérieurement par l'évolution clinique et biologique.

Les formes graves ou malignes sont plus intéressantes, et on est étonné par les analogies qu'elles ont avec les grandes collagénoses, maladie lupique et périartérite noueuse surtout.

La communication d'OGRYZLO (64), en 1953, à la réunion annuelle de l'A.R.A., a eu un grand retentissement. L'année suivante, au Congrès de Stockholm, COSTE, DELBARRE, CAYLA, (19) reprennent l'étude des polyarthrites malignes.

Il ne s'agit plus d'une maladie à dominante articulaire, mais d'une maladie systémique avec atteintes viscérales multiples; pleuro-pulmonaires, cardiaques, rénales, musculaires, nerveuses. Au cours de ces dernières années, de nombreuses observations de polyarthrites avec multinévrite ont été publiées. Nous étudierons ultérieurement les rapports qui existent entre les lésions vasculaires et les formes graves de la M.R.

L'hormonothérapie n'est pas seule responsable de ces aspects de la maladie, tout ce que l'on peut dire, c'est que des formes graves et malignes de maladie rhumatoïde ont été décrites avant l'ère des corticoïdes, mais qu'elles sont peut-être plus fréquentes depuis l'emploi des hormones. Il semble que les erreurs thérapeutiques (doses trop élevées, sevrage brutal) favorisent leur apparition, si bien qu'il ne faut jamais dépasser la dose minima utile d'hormone et que le sevrage doit toujours être progressif et les malades surveillés de très près dans ces périodes de transition.

2°) - FORMES A BIOLOGIE ATYPIQUE

Nous étudierons dans ce paragraphe les polyarthrites séro-négatives d'une part, et les polyarthrites avec phénomène de nucléophagocytose d'autre part.

a) - Polyarthrites à sérologie négative

Parmi les nombreuses publications traitant ce sujet, nous retiendrons celles de DIXON (32) HEDBERG (44) de SÈZE et collaborateurs (85).

En dépit d'une étude minutieuse, de la répétition des examens sérologiques, de l'utilisation de tests sensibles, un certain nombre de polyarthrites chroniques évolutives, cliniquement et radiologiquement typiques, ont une sérologie obstinément négative. Certes, un W.R. et un latex négatifs ne sont pas surprenants au cours des premiers mois d'évolution, et un virage ultérieur des réactions viendra confirmer le diagnostic de M.R. Des réactions négatives sont également signalées au cours de polyarthrites en période de rémission spontanée ou thérapeutique, dans ces cas, la réaction au latex se négative la première.

Enfin les polyarthrites infantiles ont habituellement une sérologie négative.

Les polyarthrites restantes, séro-négatives, doivent être soumises à une étude critique très serrée; elles ne peuvent pas être admises d'emblée dans le cadre de la maladie rhumatoïde et il n'est pas impossible que des atypies cliniques et anatomo-pathologiques, jointes à la séro-négativité permettent de les isoler.

b) - Polyarthrites avec cellules à inclusion (28-15-27_a)

LABROUSSE (1963) (56) a consacré sa thèse à ce sujet. Sur 4.645 P.C.E. colligées dans la littérature, des cellules L.E. sont retrouvées 469 fois, soit dans 10% des cas. Mais les pourcentages varient énormément d'une statistique à l'autre, de 2% à 24% et ceci semble tenir aux techniques employées et aux critères utilisés pour définir la cellule L.E.

Rappelons que la cellule L.E. est un polynucléaire neutrophile renfermant une inclusion d'origine nucléaire. Cette inclusion est volumineuse, ronde ou ovalaire, refoulant à la périphérie le noyau du polynucléaire; surtout, elle est parfaitement homogène ayant perdu toute trace de structure chromatinienne, ses limites sont floues et estompées. Il existe un saut de coloration très net par rapport au noyau du polynucléaire, la réaction de FEULGEN enfin, est positive. La cellule L.E. doit être distinguée des autres cellules à inclusion :

- la "Tart-cell" est le résultat d'un phénomène de nucléophagocytose banale que l'on rencontre dans des conditions normales, c'est un monocyte qui a phagocyté un noyau lymphocytaire. L'inclusion a un contour précis, un réseau chromatinien bien dessiné, sa coloration est très proche de celle du noyau du monocyte.

- la cellule A : est un polynucléaire qui a phagocyté un noyau dont la structure chromatienne bien que très estompée est encore visible.

- dans la cellule B, l'inclusion est homogène, mais cernée d'un liseré plus foncé, le saut de coloration est moins net que dans la cellule L.E.

En 1960, COSTE (15) utilisant des critères très stricts, étudie le "Problème des relations entre P.R. et S.L.E. vus sous l'angle du phénomène de HARGRAVES-HAZERICK".

Il trouve des cellules L.E. neuf fois, soit dans 2% des cas, sur un total de 452 polyarthrites rhumatoïdes typiques ou atypiques; les cellules pseudo-L.E. sont retrouvées 35 fois soit dans 8% des cas. Par contre, dans le seul groupe des polyarthrites rhumatoïdes atypiques (45 observations), la cellule L.E. est retrouvée deux fois (4,5%) et les pseudo-cellules L.E. 25 fois (55,5%). Au cours de la M.R., seul le test direct est positif, le phénomène d'HAZERICK étant habituellement négatif.

Au contraire, dans la M.L., la présence de cellules de HARGRAVES est habituelle et le test d'HAZERICK positif. L'étude des autres facteurs anti-nucléaires, dans les sérums de M.L. et de M.R. montre également de grandes différences, sans que l'on puisse préciser pour le moment si elles sont d'ordre qualitatif ou simplement quantitatif et COSTE conclut : "Ce que le présent travail (rapproché de ceux d'autres auteurs) nous paraît cependant établir, c'est l'importance considérable des différences qui opposent sur le plan biologique et sérologique le S.L.E. à la P.R. et que d'autres travaux ont tendu - peut-être indûment - à minimiser. Il semble bien que la P.R. commune ne s'accompagne que tardivement, et dans ses formes anatomiquement et fonctionnellement sévères, de manifestations d'agressivité anti-nucléaire et anti-cellulaires et rien ne prouve jusqu'ici

que le mécanisme de cette agressivité s'identifie à celui de l'agressivité lupique, ni - a fortiori - qu'il en découle une parenté des deux maladies sur le plan étiologique".

3°) - FORMES ATYPIQUES PAR L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Elles peuvent être atypiques par l'absence d'un ou plusieurs des caractères habituellement observés :

- hyperplasie de la couche bordante,
- nodules lymphocytaires
- lésions vasculaires.

Elles peuvent être atypiques par la présence de lésions inhabituelles :

- multiplication extraordinaire du nombre de vaisseaux avec ou sans nécrose fibrinoïde des parois, avec présence ou non de nodules inflammatoires périvasculaires et parfois extravasation sanguine.

Nous avons vu enfin, que l'aspect histologique se modifiait avec la durée de l'évolution, et que les lésions anciennes perdaient de leur spécificité. Par contre, dans certains cas, on observe un vieillissement prématuré, anormal, réalisant un véritable télescopage de l'évolution histologique.

Rappelons que la Punch-biopsie peut passer à côté des lésions caractéristiques et ne montrer qu'un aspect de synovite aspécifique, d'aucun secours pour le diagnostic.

Au total, la plupart des P.C.E. observées entrent dans le cadre de la maladie rhumatoïde et le diagnostic ne peut être discuté.

Mais l'étude des grandes connectivites a bien montré au cours de ces dix dernières années qu'une M.L. - avec d'authentiques lésions, présence de cellules L.E., phénomène d'HAZERICK positif - que d'authentiques P.A.N. pouvaient prendre l'allure clinique de la polyarthrite rhumatoïde, comme celle qui est réalisée par la maladie rhumatoïde.

La question se pose donc de savoir, dans quelle mesure l'entité sémiologique "P.C.E." correspond à l'entité étiologique "maladie rhumatoïde".

Quatre observations, fondées essentiellement sur des discussions anatomo-pathologiques, constituent les exemples.

C H A P I T R E III

PRESENTATION DE QUATRE OBSERVATIONS
DE POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

oOo

-III- O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N°1

Mme REG...Marie âgée de 62 ans, est hospitalisée à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin, le 12 juin 1961, pour des douleurs articulaires.

Sa maladie a commencé en 1938 à l'âge de 39 ans, par une monoarthrite du poignet gauche, traitée par immobilisation plâtrée pendant six mois. Au cours des poussées successives, de nombreuses articulations sont atteintes : poignet droit, coudes, chevilles, genoux. L'iodothérapie ne donne aucun résultat.

De 1940 à 1950 pendant 10 ans, la malade ne souffre pratiquement pas et ne suit aucun traitement.

De 1950 à 1955 la reprise des douleurs fait prescrire plusieurs cures de sels d'or qui sont bien tolérées et apportent une amélioration notable.

En 1958 apparaissent les premières déformations des mains.

Au mois de novembre 1960, la malade reçoit pour la première fois de la prednisone à la dose de 40 mg par jour, pendant deux mois.

En juin 1961, une nouvelle poussée atteignant mains, chevilles, et genoux, très douloureuse, accompagnée de fièvre à 38°, 38,5°, motive l'hospitalisation.

L'examen articulaire montre alors que les poignets sont très enraidis, qu'il existe une déformation importante des mains, avec déviation cubitale des 4 derniers doigts; les première et deuxième articulations métacarpo-phalangiennes sont oedématisées, chaudes et rosées; on note également une atteinte de l'articulation interphalangienne proximale du médus droit, et de l'articulation interphalangienne distale de l'annulaire gauche, qui est rouge, gonflée et pratiquement bloquée. Aux membres inférieurs on remarque que le genou droit est un peu chaud, la flexion à

droite comme à gauche est de 70°.

Les articulations tibio-tarsiennes sont très enraidies mais froides.

Le reste de l'examen somatique est négatif :

- il n'y a pas d'adénopathies
- pas de nodules sous-cutanés
- aucun signe cutané.

L'examen cardio-vasculaire est normal, la pression artérielle à 12 $\frac{1}{2}$ - 7 .

Il n'existe aucun signe neurologique.

Ni le foie ni la rate ne sont palpables.

Il n'y a pas d'altération de l'état général (75 Kg pour 1,50m.).

La température oscille entre 37,5° et 38°.

Dans les antécédents, on note une ménopause spontanée à 39 ans, coïncidant avec le début de l'histoire rhumatismale.

Radiographies :

Les radiographies des mains et des poignets, faites en 1958 montrent l'existence d'une carpite bilatérale très importante, les os du carpe sont soudés en un seul bloc, on compte de multiples géodes dont certaines sont assez volumineuses; l'interligne radio-carpien gauche est complètement détruit. Les articulations interphalangiennes des pouces sont pincées et irrégulières; les surfaces articulaires de l'interphalangienne proximale de l'index gauche sont détruites.

En 1961 on note une ankylose complète de l'articulation interphalangienne proximale de l'index et du médus gauches, l'interligne métacarpo-phalangien du pouce gauche a disparu, les articulations interphalangiennes proximales du médus et de l'annulaire droits sont détruites.

Les radiographies de 1963 montrent encore la destruction des articulations interphalangiennes distales de l'annulaire et de l'auriculaire gauches, l'ankylose complète des articulations interphalangiennes proximales du médius et de l'annulaire droits, la destruction avec subluxation des deuxième, troisième et quatrième articulations métacarpophalangiennes droites, jusque là relativement bien conservées.

L'aspect des genoux, sur les clichés de 1961 et de 1963 est sensiblement normal.

Les interlignes tibio-tarsiens sont respectés, peut-être un peu pincés à leur partie antérieure.

Les interlignes tarsiens sont complètement détruits avec fusion en bloc de tous les os et présence de géodes. Les premières articulations métatarso-phalangiennes sont très altérées.

Le rachis a un aspect radiologique normal mis à part de discrets signes d'arthrose cervicale et dorsale.

Examens complémentaires

La vitesse de sédimentation est à 122 mm. à la première heure.

Numération et formule sanguine :

- 4.370.000 hématies/mm.³)

- 8.000 leucocytes dont 72% de polynucléaires neutrophiles.

Dans le culot urinaire il y a de nombreuses hématies, quelques cellules, de rares leucocytes.

Epreuve de VAN SLYKE : urée : 0,30g %

clearance standard : 48cc

taux d'épuration : 89%

Débit des hématies/minute : 23.600 le 19-6-61.

72.800

26.000 le 28-9-61.

Il n'y a pas de protéinurie.

Une cystoscopie est faite le 13-7-63. par le Dr. GIRARD, en voici le compte-rendu :

- "La vessie présente de discrètes, mais incontestables lésions inflammatoires banales du trigone (plaque congestive, petite bulle d'oedème) qui peuvent expliquer un saignement".

L'urographie par voie intraveineuse ne montre pas d'image pathologique.

L'uricémie est à 3,16mg %, la glycémie à 1gr %₀ . Les réactions de Bordet-Wasserman et de Kline sont négatives.

La réaction au latex est négative ainsi que la réaction de Waler et Rose à deux examens successifs le 20-6-61 et le 10-7-61.

La recherche de cellules de Hargraves est négative.

Le protidogramme du 17-6-61 donne le résultat suivant : albumine normale avec augmentation de toutes les fractions globuliniques mais surtout des α_2 et des γ -globulines.

A l'examen du fond d'oeil, les papilles sont nettes, les macules ternes, les veines de calibre un peu irrégulier mais il n'y a pas de périphlébite; les signes du croisement sont assez nombreux mais peu accentués.

L'examen oto-rhino-laryngologique montre une amygdalite cryptique ne nécessitant pas d'intervention.

A l'examen gynécologique il n'y a pas de signes cliniques d'infection.

Voici le compte-rendu de la biopsie synoviale de la deuxième articulation métacarpo-phalangienne droite (prélèvement chirurgical) :

- "les fragments synoviaux montrent quelques unes des modifications décrites dans la P.C.E. : exsudat fibrinoïde, colonisé de cellules inflammatoires, appliqué sur les villosités; dissociation oedémateuse de la couche de soutien, dont la richesse cellulaire est nettement augmentée dans certaines plages, présence de quelques amas lymphoïdes autour des vaisseaux également augmentés en nombre. Il manque toutefois l'hyperplasie habituelle de la couche bordante, mais celle-ci paraît inconstante après un certain temps d'évolution". Dr. F. BASSET.

Evolution en cours d'hospitalisation

La malade est d'abord traitée par l'acide acétyl salicylique, 4gr. par jour, rapidement associé aux antibiotiques : pénicilline, 1 million d'unités et chloramphénicol, 1,5gr. par jour, pendant un mois.

La vitesse de sédimentation diminue mais reste élevée, entre 40 et 60mm. à la première heure, et ce traitement n'a aucune action sur les douleurs ni sur la fièvre.

On substitue alors aux antibiotiques la 6-méthyl- Δ_1 -cortisone (Médrol) à la dose de 12mg. par jour.

La vitesse de sédimentation descend à 24mm. à la première heure; les signes cliniques suivent une évolution parallèle.

La malade part du service le 30-9-61., il persiste quelques douleurs modérées des poignets et des mains, la température est normale, le traitement n'est pas modifié.

De 1961 à 1963, la malade est suivie irrégulièrement à la consultation. Pendant ces deux années, elle prenait :

- de l'acétate de β -méthasone, à la dose de 1,5mg. par jour en période de crise et de 1mg. par jour en dehors des crises
- associé à 3gr. d'acide acétyl-salicylique.

Au mois de juin 1963, la malade est convoquée pour bilan et hospitalisée une deuxième fois.

Sur le plan articulaire il n'y a eu que peu d'aggravation par rapport à la première hospitalisation et la malade souffre peu.

Mais on note l'apparition d'une morphologie cushingoïde (bien que le poids soit stationnaire) développée depuis un an surtout, accompagnée de nombreuses ecchymoses siégeant surtout sur les membres inférieurs, d'une élévation de la pression artérielle à $17 \frac{1}{2}$ - 9 et d'une déminéralisation modérée du rachis. D'autre part, la malade signale l'apparition depuis six mois de paresthésies, permanentes, à type d'engourdissement, siégeant au niveau du membre inférieur gauche à la face interne de la cuisse et de la jambe. L'examen neurologique retrouve dans ce territoire une hypoesthésie au tact et à la piqure, et une diminution franche de la perception des vibrations du diapason au niveau du genou. Les réflexes rotuliens sont symétriques, on ne retrouve pas les réflexes achilléens, il n'existe pas de déficit moteur.

Examens biologiques :

La vitesse de sédimentation est stable entre 20 et 30mm. à la première heure.

Trois numérations formules sanguines successives montrent l'absence d'anémie et une formule blanche normale.

Urée sanguine : 0,40gr. ‰

Glycémie : 0,95gr. ‰

Cholestérol estérifié : 2,50 ‰ ; Cholestérol total : 4gr ‰

E/T : 0,62

L'étude de l'hémostase est normale : le nombre des plaquettes est de 230.000mm³, la réaction du caillot est normale ainsi que le complexe prothrombique.

Les réactions de Waaler et Rose et du latex (1-7-63) sont toujours négatives, de même que la recherche de cellules de Hargraves.

L'examen ophtalmologique est identique au précédent.

Biopsie musculaire (quadriceps droit) :

-"Le fragment prélevé a été coupé et examiné en série.

Il n'a été vu aucune altération vasculaire notable. Dans l'ensemble l'aspect de ce muscle est normal; mis à part peut-être la présence de quelques petites trainées linéaires d'éléments inflammatoires dans l'intervalle des fibres. Il existe peut être aussi un peu plus de tissu adipeux, dissociant les fibres, que dans un muscle normal". Dr. F. BASSET.

Biopsie synoviale (genou gauche) :

-"Les fragments prélevés par ponction biopsie au trocart ne sont, ni très nombreux, ni très volumineux. Ils sont mêlés à quelques caillots fibrino-hématiques. Les quelques franges synoviales prélevées comportent une couche bordante d'aspect normal ou sclérogène, jamais hyperplasique. Cette couche est remplacée en quelques points par une lame fibrinoïde.

La couche sous-jacente est, elle aussi, généralement scléreuse. Elle ne contient que peu de cellules, d'allure fibroblastique le plus souvent. Par contre, les sections capillaires sont assez nombreuses, leur paroi est épaisse. On constate dans l'une de ces franges, la présence de plusieurs images de capillaro-nécrose, avec extravasation d'hématies du voisinage. Mais la

réaction cellulaire reste extrêmement réduite ou même inexistante. Lorsqu'elle existe, elle se limite à un manchon d'allure lymphocytaire.

L'aspect observé n'évoque pas une P.C.E. banale, tout au moins à un stade caractéristique de cette affection.

L'existence de lésions capillaires nécrosantes est peut-être un argument pour évoquer une collagénose". Dr. F. BASSET.

Durant l'hospitalisation, l'acétate de β -méthasone a été relayé par l'alcool de β -méthasone qui aurait moins d'effets secondaires.

En conclusion :

Il s'agit d'une P.C.E. évoluant depuis 25 ans, avec nette prédominance acromélique. Cette P.C.E. est atypique :

1) - Il existe des altérations inhabituelles de certaines articulations interphalangiennes distales des doigts. (il n'y a pas de psoriasis).

2) - La sérologie est toujours négative bien que la maladie évolue depuis de nombreuses années et que les réactions aient été faites en cours de poussée (première hospitalisation) avec V.S. à 120mm. à la première heure.

3) - Le diagnostic de P.A.N. évoqué un instant en raison de l'hématurie microscopique ne peut être retenu, la constatation de lésions congestives du trigone par les urologues pouvant l'expliquer.

4) - Si l'aspect de la première biopsie synoviale était compatible avec celui parfois observé au cours des P.R. évoluées, la seconde biopsie par contre montre un aspect tout-à-fait atypique dominé par :

- l'absence d'hyperplasie de la couche bordante
- l'aspect scléreux, peu cellulaire de la couche sous-jacente
- la présence d'images de capillaro-nécrose enfin.

OBSERVATION N°2

Madame BOD... Hélène, âgée de 48 ans, a été hospitalisée à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin le 12 février 1963.

Elle était bien portante jusqu'en 1960 (45 ans), c'est alors que se sont installées des acroparesthésies des membres supérieurs, plus gênantes que douloureuses, l'engourdissement ne survenant que la nuit et le matin au réveil, sans raideur articulaire. Ces troubles ont persisté pendant toute l'année 1960.

En 1961, on note la survenue d'une gêne fonctionnelle du poignet droit dont la face dorsale est le siège d'une tuméfaction. La peau est parfois rouge et un peu chaude, la douleur est discrète, par contre la raideur matinale très marquée nécessite un long dérouillage. On ne trouve aucune cause déclenchante à cette synovite.

Deux à trois mois plus tard, la malade remarque les mêmes symptômes mais du côté gauche cette fois. Les articulations interphalangiennes proximales et métacarpophalangiennes sont normales.

D'emblée est institué un traitement hormonal par la prednisone d'abord, puis par la 6-méthyl- Δ_1 -cortisone (médrol) à la dose de 8 puis 12 milligrammes par jour, le résultat est rapidement favorable.

Au mois d'août 1961 Mme BOD... est vue pour la première fois en consultation par le Pr. DELBARRE qui constate : l'existence d'une synovite du poignet droit et une flexion douloureuse du poignet gauche, et demande des examens biologiques.

Numération et formule sanguine : 4.140.000 hématies/mm³
5.200 leucocytes avec formule normale.

La vitesse de sédimentation est à 11mm. à la première heure, sous hormonothérapie.

La réaction de Waaler et Rose est positive au 1/112e.

Entre temps sont apparues des douleurs des tibio-tarsiennes.

Le diagnostic de M.R. est alors porté et le sevrage hormonal envisagé.

Pendant trois mois le traitement est le suivant :

- 6-méthyl- Δ_1 -cortisone : 4mg. par jour (médrol)
- hydroxychloroquine : 600mg. par jour (plaquénil)
- acide acétyl-salicylique : 2gr. par jour.

Sous l'effet de ce traitement, la malade va bien, travaille normalement, il ne persiste qu'une légère raideur matinale des articulations atteintes.

La vitesse de sédimentation est à 8mm. à la première heure.

En février 1962 la dose de corticoïdes est réduite de moitié, l'état clinique est toujours satisfaisant et la vitesse de sédimentation à 9mm. à la première heure.

En avril 1962 : une poussée douloureuse atteignant les poignets oblige à reprendre la dose antérieure d'hormone. La vitesse de sédimentation est stationnaire.

De juin 1962 à décembre 1962, diverses tentatives sont faites dans le but de réduire l'hormonothérapie : le traitement oral est remplacé par des injections intra-musculaires de 6-méthyl- Δ_1 -cortisone, à la dose de 10mg. et au rythme de une tous les huit jours puis unetous les dix jours.

L'état clinique est bon et la malade réduit d'elle-même les doses d'hydroxychloroquine et d'acide acétylsalicylique.

En décembre 1962 , nouvelle poussée douloureuse atteignant les poignets, les coudes, les genoux et les tibio-tarsiennes: interdit le sevrage hormonal.

En janvier 1963 : la survenue de gastralgies sans rythme précis fait stopper le plaquénil et les injections de corticoïdes.

Au mois de février on assiste à la reprise des douleurs des poignets, des coudes, des chevilles, des genoux et du rachis cervical, accompagnées de fièvre à 38,5°, 39°. Le médecin traitant prescrit de la pénicilline à la dose de un million unités par jour, associée à de la prednisolone, et la malade est hospitalisée dans le service.

A son entrée à l'hôpital, elle est assez fatiguée. L'examen clinique montre alors :

- l'existence d'une synovite du poignet droit dont la face dorsale est tuméfiée. La peau est blanche, luisante, avec augmentation de la chaleur locale. Il existe : une mobilité en touche de piano des styloïdes cubitales, une douleur à la flexion passive des poignets dont la mobilité est limitée. (Flexion à droite : 20°; à gauche : 30°. Extension à droite : 15°; à gauche : 20°)

Les articulations métacarpophalangiennes sont cliniquement normales, par contre les articulations interphalangiennes proximales des deuxième et troisième doigts sont déformées en fuseau. La flexion des doigts est limitée avec une distance pulpe, paume de 5cm. La peau des doigts est blanche, luisante et se laisse peu pincer. Les coudes, les épaules, les genoux, les chevilles et les pieds sont cliniquement normaux.

L'hyperextension du rachis cervical est douloureuse.

On ne retrouve ni adénopathies, ni nodules sous-cutanés.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

La rate n'est pas palpable.

Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt, sa consistance est ferme.

On remarque le teint blanc jaunâtre des téguments et un discret subictère.

L'examen neurologique est normal; il n'y a pas de troubles urinaires; les règles sont normales.

Il n'existe pas de foyer infectieux. L'interrogatoire ne retrouve aucun antécédent pathologique notable.

On met en oeuvre un traitement comportant acide acétylsalicylique, gentisate de chloroquine 400mg., et indométhacine 200mg. par jour.

Examens complémentaires

- Radiographies du squelette :

En 1961 l'aspect radiologique des poignets, des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes est strictement normal.

En 1963 les lésions prédominent nettement sur le poignet droit; les interlignes articulaires des os du carpe sont pincés et un peu flous. A gauche, on note seulement un aspect flou des interlignes, sans pincement. Il n'y a pas de géodes.

Les articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes sont normales, il existe une décalcification en bandes épiphysaires.

Les couches, le bassin, les genoux, les tibio-tarsiennes, et les tarses sont normaux.

- Les radiographies du rachis cervical ne montrent que de discrets signes d'arthrose avec pincement du disque C₆ C₇.

- Le cliché pulmonaire est normal.

- Le transit gastro-duodénal ne montre aucune image pathologique.

- Sur la cholécystographie par voie veineuse, le cholédoque est nettement visible, de calibre régulier.

Examens biologiques

La vitesse de sédimentation reste en plateau entre 15 et 20mm. à la première heure.

Les numérations et formules sanguines successives donnent les résultats suivants :

- le 18-2-63 :

Hématies : $3.560.000\text{mm}^3$; leucocytes : 4.200 dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.

- le 12-3-63 :

Hématies : $3.360.000\text{mm}^3$; leucocytes : 4.200

- le 18-4-63 après cinq petites transfusions :

Hématies : $5.300.000\text{mm}^3$; leucocytes : 4.000

- le 22-4-63 :

Hématies : $4.940.000\text{mm}^3$; leucocytes : 4.000 dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.

La glycémie est à 1,10gr. ‰, l'hyperglycémie provoquée est normale.

Le taux de l'urée sanguine est de 0,25gr. ‰.

Le culot urinaire montre de nombreux leucocytes, de nombreuses hématies et d'assez nombreuses cellules épithéliales.

La culture est négative.

Il n'y a pas de protéinurie.

Débit hématies/minute : 14-2-63 : 39.910

12-3-63 : 8.660

Débit leucocytes/minute:14-2-63 : 24.000

12-3-63 : 18.600

Epreuve de Van Slyke : taux d'épuration : 91 %

La réaction au latex est positive au 1/5.000 et la réaction de Waaler et Rose au 1/64e.

Cinq recherches successives de cellules de Hargraves sont négatives, le test d'Hazerick est négatif.

La recherche d'anticorps anti-nucléaires faite le 1-3-63 est négative, sauf la recherche par immuno-fluorescence qui est faiblement positive avec le sérum non dilué et négative à la dilution au 1/100e.

Les protides totaux sont à 58gr. ‰, l'électrophorèse montre une diminution de l'albumine, une augmentation modérée des α_2 et des γ -globulines.

Le taux de la créatine urinaire est inférieure à 10mg. pour 1.300ml.

Le fer sérique est à 308%

La capacité totale : 265 8% ; la capacité latente : 2358%

Coefficient de saturation : 12 %

L'existence d'un discret subictère, d'asthénie et de troubles dyspeptiques a fait rechercher les stigmates biologiques d'une hépatite.

- la diurèse est normale

- il n'y a pas de sels ni de pigments biliaires dans les urines.

Dans le sang, le taux de la bilirubine totale est de 4mg. ‰, celui des acides biliaires de 20mg. ‰.

Il n'y a pas d'augmentation des transaminases : SGOT : 15

SGPT : 10

Les tests de floculation sérique sont normaux sauf le KUNKEL-ZINC qui est augmenté à 50 unités Vernes.

Le cholestérol estérifié : 0,75 ‰ ; le cholestérol total : 1g. ‰ ; le rapport E/T = 0,75.

Un dosage fait un mois plus tard donne les résultats suivants :

Cholestérol estérifié : 1,05 ‰ ; cholestérol total : 1,55‰ ; le rapport E/T = 0,67.

La clearance de la B.S.P. = 0,142

Une ponction biopsie du foie donne le résultat suivant :

- "petit fragment hépatique pratiquement normal dans les limites des sections étudiées; à noter toutefois une anisocaryose discrète et un aspect très discrètement congestif". Dr. J. CHRETIEN

En cours d'hospitalisation, un épisode bronchitique traînant a motivé une bronchoscopie :

- "trachée normale. Bronches droites : inflammation modérée au niveau du lobe moyen et du début de la bronche lobaire inférieure droite. Biopsie sur éperon lobaire moyen". Dr. LEMOINE.

- "Fragment bronchique normal" Dr. CHRETIEN.

4-3-62 : biopsie synoviale du genou droit:

- "Les fragments prélevés par ponction biopsie au trocart sont satisfaisants par leur nombre et par leur volume. Ils sont mélangés à des amas volumineux d'une substance d'aspect fibrineux ou fibrinoïde dont certaines plages sont colonisées par quelques éléments inflammatoires et qui paraît contenir des débris chondroïdes. Ces amas paraissent parfois bordés par une couche cellulaire en voie d'organisation. Les fragments proprement synoviaux ne montrent qu'en quelques points une couche synovioblastique individualisée : elle est alors soit endothéliiforme, soit constituée d'une ligne discontinue de cellules arrondies, de grande taille, parfois bi ou tri-nucléées.

La couche sous-jacente contient de nombreuses sections vasculaires, d'aspect assez différent d'un point à l'autre. On observe quelques images d'angionécrose; en d'autres points des bouquets de sections de capillaires qui paraissent agglomérés dans un infiltrat lymphohistiocytaire, en d'autres points enfin les sections de capillaires également groupés en bouquets sont épaisses et d'aspect sclérogène.

Dans l'ensemble cette couche profonde de la synoviale est hypercellulaire, ou sclérogène selon les territoires. On ne note pas de formations lymphoïdes.

Au total l'aspect observé est caractérisé par un état inflammatoire avec des lésions vasculaires prédominantes et, semble-t-il, une tendance destructive.

Cet aspect n'évoque pas une P.C.E., du moins au stade caractéristique des lésions synoviales de cette affection, car à un stade de destruction avancée, les caractères très évocateurs disparaissent". Dr. F. BASSET.

Evolution en cours d'hospitalisation

Sous l'action du traitement associant, chaque jour, gentisate de chloroquine : 400mg., indométhacine à doses progressives jusqu'à 300mg. et acide acétyl-salicylique : 1gr., on assiste à une rapide diminution des douleurs articulaire, mais l'asthénie persiste assez prononcée.

Cinq petites transfusions améliorent passagèrement l'anémie, mais la leucopénie demeure à $4.000/\text{mm}^3$.

Quinze jours après l'hospitalisation survient un oedème bilatéral des membres inférieurs, blanc, mou, indolore, prenant le godet. Il rétrocede en quelques jours, grâce au régime sans sel et à la prise d'un diurétique.

Finalement, la malade quitte le service le 27-4-63.; elle ne souffre pratiquement plus sauf par intermittence, des poignets et des genoux.

La vitesse de sédimentation est à 4mm. à la première heure, mais il persiste l'asthénie.

Les antimalariques associés à l'indométhacine ont permis un sevrage complet en corticoïdes.

Le traitement de sortie comprend uniquement de la vitamine C et du gentisate de chloroquine à la dose de 400mg. par jour.

Il ne s'agit pas d'une P.C.E. banale, certes les signes cliniques articulaires, le W.R. et le latex positifs sont en faveur du diagnostic de maladie rhumatoïde.

Mais cette polyarthrite s'accompagne :

- d'anémie,
- de leucopénie,
- d'anticorps antinucléaires retrouvés par immuno-fluorescence, à un taux très faible, il est vrai,
- enfin et surtout la biopsie synoviale n'est pas en faveur de ce diagnostic.

OBSERVATION N°3

Mme COL... Lucienne âgée de 46 ans est hospitalisée à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin le 28 juin 1963 pour une P.C.E. évoluant depuis dix ans.

C'est en 1953 (35 ans) que sont apparus les premiers signes : douleur et gonflement des articulations interphalangiennes proximales des doigts, avec raideur, rapidement les poignets sont atteints. La vitesse de sédimentation est alors nettement accélérée.

Un premier traitement par sels de cuivre pendant deux mois est bien toléré mais n'apporte aucune amélioration; une cure de sels d'or également bien tolérée ne donne aucun résultat; la malade ne prend alors que des salicylés.

Au cours des poussées successives de nombreuses articulations sont atteintes :

- en 1956, les orteils, le tarse, les tibio-tarsiennes et les genoux.

- en 1959, les sterno-claviculaires, les sterno-costales et le rachis cervical.

- en 1961, les coudes, les épaules et les hanches; récemment enfin les temporo-maxillaires.

Les douleurs sont quasi permanentes mais avec recrudescence en fin de nuit et le matin existe un enraidissement très marqué nécessitant toujours un long dérouillage.

Depuis le début de l'année 1957 la malade prend des corticoïdes : d'abord de la cortisone, puis de l'hydrocortisone et de la prednisone dont la dose minima est de 10mg. par jour.

- En 1962, la vitesse de sédimentation est à 90mm. à la première heure; la numération et formule sanguine montre : 4.032.000 hématies/mm³, 5.400 leucocytes dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.

Son médecin traitant adjoint aux corticoïdes de l'hydroxychloroquine, 800mg. par jour, mais le sevrage hormonal sera impossible.

- Au mois de mai 1963 on note une altération rapide de l'état général avec asthénie intense, amaigrissement de 12 Kg. en quatre mois (61 Kg. à 49 Kg.) et installation rapide d'une amyotrophie avec nette diminution de la force musculaire, les douleurs, polyarticulaires, sont intenses; c'est alors que la malade est hospitalisée.

Il n'y a rien à retenir des antécédents familiaux.

Dans les antécédents personnels on note : un paludisme à l'âge de dix ans, une grossesse gemellaire bien supportée à 21 ans; il existe depuis longtemps une hypoménorrhée avec cycles irréguliers. Il n'y a jamais eu de signes cutanés, ni de troubles vaso-moteurs. Mme COL... signale, depuis deux à trois ans, une chute des cheveux coïncidant avec les poussées articulaires.

A l'entrée dans le service :

L'état général est médiocre : on remarque surtout l'amaigrissement, l'asthénie, mais il n'y a pas de fièvre.

Sur le plan articulaire, les douleurs prédominent aux poignets, aux hanches et aux genoux, elles ont un rythme inflammatoire net. Les poignets sont douloureux spontanément et à la mobilisation, le poignet droit est légèrement tuméfié ainsi que les deux premières articulations métacarpo-phalangiennes; les doigts ont un aspect normal. Les coudes et les épaules ont une mobilité normale et ne sont pas douloureux.

Aux membres inférieurs : la hanche droite est en adduction à 10°, les rotations sont nulles, la flexion limitée à 80°. La mobilité de la hanche gauche est meilleure mais également limitée : flexion 110°, abduction 20°, adduction 25°; rotations nulles.

Les genoux ont une mobilité normale, mais ils sont chauds et tuméfiés et plus à gauche qu'à droite, il existe un genu valgum bilatéral.

Les pieds sont cliniquement normaux.

La marche est difficile du fait des douleurs, de l'attitude vicieuse en adduction de la hanche droite et du genu valgum bilatéral; elle nécessite le port d'une canne à gauche.

L'amyotrophie est diffuse et prédomine nettement aux membres inférieurs. Il existe un signe du tabouret, mais il est difficile dans son interprétation de préciser ce qui revient aux douleurs d'une part, et à la diminution de la force musculaire d'autre part.

La peau est normale, on note l'existence de nombreuses ecchymoses sur les jambes. Les cheveux sont secs et cassants et tombent facilement.

Il n'y a pas de nodules sous-cutanés. Pas d'adénopathies.

L'examen pleuro-pulmonaire est normal. Les bruits du coeur sont normaux, la pression artérielle à 12/6.

Le foie et la rate ne sont pas palpables.

Il n'y a pas de troubles urinaires.

L'examen neurologique est normal.

Examens complémentaires

Les radiographies du squelette montrent qu'il existe une déminéralisation diffuse. Les poignets sont le siège d'une carpite bilatérale avec flou et pincement de tous les interlignes et présence de micro-géodes. Les articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes sont normales de même que les coudes et les épaules.

Il existe une coxite bilatérale avec pincement circonférentiel de l'interligne et protusion acétabulaire. Ces signes prédominent à droite.

La radiographie des genoux de face montre à droite un pincement de l'interligne externe tandis qu'à gauche le pincement est global.

Les tibio-tarsiennes ont un aspect radiologique normal. Certains des interlignes du tarse sont flous, irréguliers et légèrement pincés. Les métatarso-phalangiennes et les interphalangiennes sont normales.

Sur le rachis lombaire on note une sacralisation de L₅ associée à un spina-bifida.

Le rachis cervico-dorsal est normal.

Il n'y a pas d'altération radiologique des articulations temporo-maxillaires.

Sur le cliché pulmonaire, on remarque une opacité peu dense, bien limitée, non homogène, de la taille d'une petite amande, se projetant sur l'arc postérieur de la neuvième côte droite.

Examens biologiques.

La vitesse de sédimentation varie entre 30 et 80mm. à la première heure.

L'indice d'haptoglobine est à 3,15, le taux de fibrine entre 3,30 et 4gr. ‰.

Les numérations et formules sanguines répétées montrent l'existence d'une anémie à 3.500.000mm³ en moyenne et d'une leucopénie inférieure à 5.000, la formule blanche est normale.

Le taux des plaquettes est normal.

Le taux des réticulocytes = 2,5 %

L'étude de l'hémostase est normale.

Le dosage du fer sérique = 200 μ g, capacité latente=320 μ g, capacité totale = 520 μ g, taux de saturation = 46 %.

Le taux d'urée sanguine est de 0,25gr. ‰.

Le débit des hématies minute est de : 2.600 et celui des leucocytes de : 17.400.

A l'épreuve de Van Slyke : la clearance maxima est de 70cc, le taux d'épuration de 93 %.

L'examen du culot urinaire montre la présence de quelques cristaux de phosphates, de quelques leucocytes, de rares hématies, de nombreux bacilles Gram négatifs.

La recherche d'albumine de Bences Jones est négative.

La présence de protéinurie est confirmée à l'électrophorèse à deux examens successifs.

Les réactions de Bordet-Wasserman et de Kline sont négatives.

Le test au latex et la réaction de Waaler et Rose sont négatifs à deux examens successifs.

La recherche de facteurs anti-globuliniques faite à l'Institut Pasteur : réactions d'agglutination des particules de latex sensibilisées par la globuline (F II) est négative.

La recherche de facteur rhumatoïde réaction d'agglutination des G.R. humains par un immun-sérum (W.R. modifié) est positive au 1/64e. La réaction est considérée comme positive pour un titre supérieur à 1/16.

La recherche de cellules de Hargraves est négative deux fois. Lors d'une troisième recherche on signale la présence de quelques cellules à inclusion, très peu nombreuses, de type A.

Le test d'Hazerick est négatif.

La recherche d'anticorps anti-hématies est négative.

La recherche d'anticorps anti-D.N.A. est négative.

La réaction d'agglutination des particules de latex avec nucléoprotéines est négative.

La recherche de facteurs anti-nucléaires par immuno-fluorescence est positive jusqu'à la dilution de 1/500e.

Plusieurs électrophorèses du sérum ont été faites :

- le 18-7-63 : protides totaux = 67gr. %
alb. = 43,4 % ; α_1 : 7,1 % ; α_2 : 12 % ;
 β : 11,4 % ; γ : 26,1 %
- le 1-8-63 : protides totaux = 75gr. %
alb. = 45,5 % ; α_1 : 7,5 % ; α_2 : 8 % ;
 β : 12 % ; γ : 27 % .

L'immuno-électrophorèse ne met en évidence aucune protéine immuno-chimiquement anormale. Il existe une nette augmentation de la β_2 -macroglobuline.

L'examen du fond d'oeil est normal.

La créatinurie = 532mg./850ml.

et 305mg./900ml. à un deuxième dosage.

Un électromyogramme est fait par le Dr. GARNY, en voici le compte-rendu :

- "l'EMG a été pratiqué sur les deux loges antéro-externes, les jumeaux, les fessiers, le quadriceps gauche.

Il y a peu d'anomalies. Néanmoins le recrutement spatial semble augmenté, le tracé est riche en composantes aigües, ce qui suggère des unités motrices brèves et déchiquetées.

Une discrète atteinte de la fibre musculaire est vraisemblable".

Compte-rendu de la biopsie du quadriceps droit :

- "le fragment musculaire prélevé a été coupé et examiné en série. On observe d'une façon assez diffuse des inégalités de calibre des fibres avec surtout des aspects atrophiques dispersés, laissant des accumulations de noyaux sarcolemniques.

Ces aspects atrophiques n'ont pas de disposition franchement fasciculée. Il n'existe sur les différentes coupes examinées, ni infiltration inflammatoire interstitielle, ni lésions vasculaires. L'aspect observé est celui de modifications aspécifiques ne permettant pas de diagnostic". Dr. F. BASSET.

L'étude du bilan phospho-calcique donne des résultats normaux.

Compte-rendu de la biopsie de crête iliaque :

- "le fragment prélevé par ponction biopsie au trocart ne comporte pas de couche compacte corticale bien individualisée, l'ensemble du cylindre ayant un aspect spongieux.

Les trabécules sont de formes et de taille irrégulières, généralement minces et d'aspect fragile.

Il existe des plages et, en quelques points, des bordures de substance ostéoïde.

Les lignes d'apposition contrariées indiquent un processus de remaniement.

On ne note ni activité ostéoblastique, ni activité ostéoclastique de l'endoste.

La moelle est oedémateuse et congestive, pauvre en cellules.

Au total, l'aspect observé plaide en faveur d'une ostéopathie mixte qui associe des signes d'atrophie osseuse à des signes de remaniement". Dr. F. BASSET.

Biopsie synoviale du genou :

- "Les fragments prélevés par ponction biopsie au trocart sont satisfaisants par leur nombre et par leur volume.

Ils sont constitués par des franges très épaisses parfois recouvertes de plus petites franges villeuses, le plus souvent englobées dans des amas fibrinoïdes.

La couche bordante n'est presque jamais visible, remplacée par une lame fibrinoïde, le plus souvent.

Lorsqu'elle existe, elle ne paraît en aucun point hyperplasique.

La couche sous-jacente est le plus souvent constituée par un tissu conjonctif assez dense dont les fibres collagènes sont dissociées dans certaines régions par de l'oedème ou par des exsudats fibrinoïdes. Ce tissu est habité par des cellules d'allure fibroblastique ou synoviale en nombre relativement restreint, auxquelles s'ajoutent en quelques points seulement, des

éléments inflammatoires à prédominance mononucléée, en petits nombres.

Il y a un très grand nombre de sections vasculaires : elles ont parfois un aspect normal, ou un endothélium un peu turgescent. D'autres fois elles sont oblitérées, soit sous la forme de cicatrices fibreuses, soit par des aspects de thromboses avec ou sans nécrose fibrinoïde de la paroi.

On voit parfois quelques éléments plus ou moins altérés dans le caillot qui oblitère les capillaires thrombosés, mais il n'y a pratiquement pas de réactions inflammatoires au voisinage.

L'aspect observé n'évoque pas une P.C.E. banale, tout au moins au stade caractéristique de cette affection. L'existence de lésions capillaires nécrosantes est peut-être un argument pour évoquer une collagénose". Dr. F. BASSET.

Evolution en cours d'hospitalisation.

Dès l'hospitalisation le traitement quotidien est le suivant : prednisone, 10mg., acide acétylsalicylique, 2gr. Pendant près d'un mois l'état clinique est stationnaire. C'est alors que sont faites une série de petites transfusions; dès la quatrième, on note une réparation de l'anémie de 3.240.000 à 4.250.000/mm³, accompagnée d'une nette diminution des douleurs, et d'une baisse de la vitesse de sédimentation de 80mm. à 35mm. à la première heure. Cinq transfusions sont faites en tout. Quinze jours après la dernière on assiste à une recrudescence des douleurs, une réapparition de l'anémie à 3.700.000/mm³ alors que la vitesse de sédimentation remonte progressivement à 80mm. à la première heure.

Trois mois après l'hospitalisation, l'état clinique est identique à celui observé à l'entrée dans le service, c'est-à-dire avant les transfusions sanguines.

L'association d'anomalies cliniques, (altération de l'état général) biologiques (anémie et leucopénie) et anatomo-pathologiques (capilloro-nécrose) ne permet pas de classer cette P.C.E. dans un cadre précis.

OBSERVATION N°4

Madame DEB... Monique 35 ans, médecin, est atteinte depuis 1957 d'une polyarthrite inflammatoire.

On a d'abord invoqué une étiologie infectieuse, mais le diagnostic admis fut très rapidement celui de P.C.E.

En effet elle est atteinte d'une maladie articulaire inflammatoire chronique avec alternance de poussées et de rémissions. Les articulations radio-carpiennes sont symétriquement douloureuses et gonflées, ainsi que les métacarpo-phalangiennes et les interphalangiennes proximales. Il existe également une atteinte bilatérale des genoux qui sont périodiquement et très brusquement gonflés et douloureux; on a retrouvé plusieurs fois un choc rotulien.

Dans ce tableau qui évoque cliniquement la maladie rhumatoïde, on note quelques singularités :

- Le caractère assez brutal de l'apparition et de la disparition des arthrites.

- L'absence de lésions radiologiques après sept ans d'évolution.

- La discrétion du syndrome humoral de l'inflammation : la vitesse de sédimentation restant comprise entre 11 et 20mm. à la première heure.

- La négativité des tests de Waaler et Rose et du latex répétés plusieurs fois, après sept ans d'évolution.

- L'existence d'une certaine sensibilité des extrémités au froid, sans qu'il existe un syndrome de Raynaud vrai.

Ces singularités finirent par faire douter du diagnostic de maladie rhumatoïde, et c'est dans cet esprit qu'on fit pra-

tiquer une biopsie synoviale du genou.

Le résultat est le suivant :

- "Les fragments prélevés par ponction biopsie au trocart sont satisfaisants par leur nombre et par leur volume.

Ils sont constitués par des franges épaisses, dont le revêtement synovioblastique est le plus souvent bien visible, mais sans hyperplasie franche. En certains points une petite lame d'exsudat fibrinoïde adhère et s'infiltré entre les cellules de ce revêtement.

Dans l'intervalle des franges on trouve quelques amas volumineux de cette même substance (fibrineuse ou fibrinoïde) colonisée par quelques éléments inflammatoires à prédominance mononucléée.

Sous le revêtement synovial, la couche de soutien, aéro-laire ou adipeuse dans certaines zones, est parfois aussi constituée par du tissu conjonctif assez dense, riche en éléments d'allure fibroblastique, et très vascularisé.

Les capillaires ont le plus souvent une paroi épaisse, turgescente et sont parfois entourés d'une petite réaction inflammatoire ou d'une lame scléreuse. On note parfois aussi à leur voisinage la présence de petits exsudats fibrinoïdes.

On constate enfin en plusieurs points la présence d'aspects, généralement groupés, de capillaro-nécrose avec présence d'une lame fibrinoïde sous endothéliale, parfois thrombose, parfois extravasation d'hématies dans les tissus voisins. Il n'existe généralement qu'une réaction inflammatoire peu étendue, et à prédominance mononucléée, au voisinage de ces aspects d'angio-nécrose (cependant, quelques éosinophiles).

Les aspects observés n'évoquent pas une polyarthrite rhumatoïde dans sa forme commune. Les aspects d'angio-nécrose peuvent orienter l'hypothèse d'une collagénose, et peut-être plus particulièrement d'une sclérodermie." Dr. F. BASSET

Finalement, le diagnostic reste en suspens. Nous ne pensons pas que cette polyarthrite chronique évolutive corresponde à une maladie rhumatoïde.

Il n'existe aucun signe de maladie lupique, et le test d'Hargraves-Hazzerick répété plusieurs fois est négatif.

Il existe un discret état sclérodermoïde des doigts, mais qui ne dépasse pas ce qu'on peut observer dans la maladie rhumatoïde.

A noter enfin que les examens biologiques n'ont pas donné de résultats probants : les protéinogrammes, les diagrammes d'immuno-électrophorèse, la recherche des anti-corps anti-hématies, anti-plaquettes, anti-leucocytes, ont donné des résultats sub-normaux.

CHAPITRE IV

L'ARTERITE RHUMATOIDE

oOo

- IV -

L'ARTERITE RHUMATOÏDE

Depuis une dizaine d'années seulement, on trouve dans la littérature, des travaux consacrés uniquement à ce sujet.

Certes, des lésions vasculaires avaient déjà été constatées chez des malades atteints de M.R., mais elles ne sont que mentionnées, et la description en est sommaire.

Les premières études ont été faites sur des biopsies musculaires.

1940 - CURTIS et POLLARD (cités par GIBSON (39) étudient 11 cas de M.R. dont 4 syndromes de FELTY. Dans tous les cas, les auteurs trouvent de petites infiltrations lymphocytaires périvasculaires, dans le derme et dans les muscles.

Ils considèrent ces infiltrats cellulaires périvasculaires comme le signe d'un processus morbide généralisé, indiquant que le syndrome de FELTY n'est pas essentiellement différent de la classique Polyarthrite Rhumatoïde.

En 1942, 1945, 1946, FREUND-STEINER (et coll.,) (cités par GIBSON) décrivent dans les nerfs et les muscles de malades atteints de M.R. des nodules inflammatoires qu'ils ne retrouvent pas au cours de 196 examens de contrôle faits chez des malades non atteints de polyarthrite.

Dans leur dernière série, ils décrivent des lésions vasculaires faites d'un infiltrat lymphocytaire adventiciel et péri-adventiciel, les autres tuniques étant moins souvent atteintes.

1946 - GIBSON (et coll.,) (39) décrivent, dans le muscle de 10 cas de M.R. typiques, des nodules inflammatoires périvasculaires, un épaississement des parois des vaisseaux avec infiltration lymphocytaire de l'adventice, des signes de dégénérescence musculaire.

Le fait que de telles lésions soient observées dans des prélèvements biopsiques faits au hasard, met l'accent sur leur diffusion. En outre, les aspects observés sont les mêmes, que la maladie soit évolutive ou quiescente, soumise ou non à la chrysothérapie.

1947 - FOREST (et coll.,) (35) : Dans 12 cas de M.R. sur 16 trouvent des nodules inflammatoires périvasculaires, avec dégénérescence des fibres musculaires.

Dans la discussion du rapport de FOREST, FREYBERG fait état de 2 cas observés au cours des deux premiers mois de la maladie. La biopsie musculaire montre déjà la présence de nodules inflammatoires semblables; dans les deux cas, l'évolution ultérieure a confirmé le diagnostic de M.R.

1948 - DESMARAIS (et coll.,) (31) sur 56 cas de M.R. trouvent 34 fois des foyers inflammatoires lymphocytaires et un épaississement des parois vasculaires. Parmi ces 34 malades, les auteurs ont observé 14 fois des lésions vasculaires semblables dans la synoviale.

1949 - KESTLER (51) étudie 11 cas de M.R. typiques et traités chirurgicalement. L'examen des tissus prélevés en cours d'intervention a montré dans tous les cas :

1) - des lésions musculaires, avec nodules inflammatoires faits de lymphocytes, de plasmocytes et bien plus rarement de cellules épithélioïdes et d'éosinophiles, associés à une dégénérescence des fibres musculaires.

- 2) - des lésions vasculaires constituées par :
 - un épaissement des parois dû à l'accumulation concentrique du collagène.
 - des infiltrats inflammatoires, péri ou para adventiels des petites artères.
- 3) - des lésions du collagène avec :
 - oedème de la substance fondamentale.
 - dégénérescence fibrinoïde et sclérose.

Les synoviales ont un aspect typique de M.R. dans tous les cas.

1950 - La lecture des coupes de biopsies musculaires faites dans 57 cas de M.R. permet à BUNIM (et coll.,) (7) de retrouver cinq fois des lésions artérielles, alors qu'ils n'en constatent pas dans 111 cas de contrôle.

Les aspects observés sont ceux d'une artérite aigüe ou subaigüe, seules les très petites artères sont atteintes.

Les auteurs pensent que ces lésions, bien que non spécifiques, appartiennent en propre à la M.R.

Dans certains cas, elles simulent de très près les aspects observés dans la P.A.N., mais elles s'en distinguent par :

- la taille des vaisseaux atteints,
- l'absence de thrombose,
- l'absence d'éosinophile ,
- l'absence d'anévrisme ,
- l'absence de destruction sévère de la paroi vasculaire.

1953 - SOKOLOFF (89) fait une étude de la vascularisation des nodules sous-cutanés récemment apparus; dans 7 cas il constate que :

- 1) - la prolifération d'un tissu de granulation vasculaire semble être un caractère précoce et constant du développement du nodule.

2) - Dans plusieurs cas, il est possible de démontrer que le processus caractéristique de nécrose, et la disposition palissadique des cellules, s'organisent autour des vaisseaux préexistants aussi bien qu'autour des vaisseaux néoformés. La nécrose, à la périphérie du tissu de granulation, suggère que le processus est centrifuge par rapport aux vaisseaux.

3) - Des signes inflammatoires et de nécrose s'observent dans la paroi des vaisseaux, des nodules et du tissu sous-cutané avoisinant.

4) - Dans plusieurs cas de telles lésions artérielles sont également observées dans le muscle strié et dans la synoviale. L'auteur pense que l'artérite joue un rôle fondamental dans la pathogénie des nodules sous-cutanés, et que cette artérite est la traduction locale d'une artérite rhumatoïde spécifique, généralisée.

Au cours de la discussion du rapport, KULKA (54) confirme les travaux de SOKOLOFF, il a fait les mêmes constatations à l'examen anatomo-pathologique de 6 nodules sous-cutanés apparus depuis moins d'une semaine.

1954 - CRUICKSHANK (25) fait une étude des lésions artérielles de la M.R. Le matériel d'étude comprend 72 cas de M.R. autopsiés; 18 fois, l'auteur trouve des lésions d'artérite; dans 7 cas, coexiste une cardiopathie rhumatismale.

L'auteur considère les lésions artérielles, retrouvées dans les 11 cas restants, comme représentatives de l'artérite rhumatoïde. La distribution anatomique des lésions est la suivante :

- coeur : 9 fois, nerfs : 5 fois, muscle : 3 fois,
synoviale : 1 fois.

On ne retrouve pas de lésions vasculaires dans les autres tissus habituellement atteints au cours des autres artérites systémiques.

Les lésions observées sont très proches de celles décrites par SOKOLOFF dans le muscle; les vaisseaux altérés sont habituellement les petites artères de type musculaire, parfois les artérioles. Les lésions sont moins sévères que celles rencontrées dans la P.A.N., c'est ainsi qu'on n'observe pas d'anévrisme, et sur deux coupes seulement on trouve une thrombose.

Néanmoins la nécrose avec destruction de la limitante élastique interne est retrouvée 3 fois. La réaction cellulaire inflammatoire est de type subaigu, atteignant surtout l'adventice et à un degré moindre, les autres tuniques. Dans certains cas, on trouve des lésions artérielles à différents stades évolutifs.

Bien que cette artérite ne soit pas spécifique, elle diffère des autres, avant tout, par sa distribution. Enfin, il faut noter qu'aucun de ces malades n'avait reçu d'hormones.

1957 - SOKOLOFF et BUNIM (87) étudient 10 cas de M.R. (6 autopsies, 4 biopsies); 6 fois ils trouvent des lésions vasculaires de type P.A.N. (5 autopsies, 1 biopsie). La durée de la polyarthrite varie de 1 à 30 ans; ces lésions vasculaires sont retrouvées dans différents organes et 3 fois dans la synoviale.

Ces six malades avaient eu un traitement hormonal.

Dans les quatre autres cas existent des lésions d'artérite subaiguë sans nécrose, un seul parmi eux avait eu des corticoïdes.

La conclusion des auteurs est la suivante : les lésions sont d'une grande diversité, variant d'un cas à l'autre dans leurs caractères histologiques, leurs localisations et leur fréquence. Parfois, elles ne peuvent être distinguées de la P.A.N.; et le rôle de la corticothérapie dans la survenue de ces lésions mérite d'être discuté; cependant, de telles observations ont été faites

1958 - Dans sa thèse consacrée aux lésions artérielles de la P.C.E., CAYLA G., (10) fait une revue de la littérature consacrée à ce sujet et apporte le résultat de 15 autopsies et de 28 biopsies faites chez des malades suivis à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin. Les lésions vasculaires sont retrouvées avec une grande fréquence, les autopsies ont permis dans plusieurs cas de montrer leur diffusion à plusieurs vicères.

Les aspects le plus souvent rencontrés sont l'épaississement de l'intima et les infiltrats péri-vasculaires. Dans trois cas existait une angéite nécrosante.

Les lésions artérielles semblent occuper une place prépondérante dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères, s'accompagnant de multinévrite ou de signes viscéraux variables.

1953 - OGRYZLO (64) en 7 ans a observé 8 M.R. d'évolution sévère, parfois même fulminante. Quatre autopsies ont été faites montrant des lésions diverses : péricardite fibrineuse, pleurésie séro-fibrineuse, myocardite fibreuse, diffuse ou périvasculaire avec infiltrats de cellules rondes, pneumopathies interstitielles ou fibrose pulmonaire, épaississement de la membrane basale glomérulaire, myosite diffuse ou en foyer, lésions vasculaires comprenant une fibrose adventicielle avec épaississement de l'intima ou une artérite nécrosante.

Dans la discussion du rapport d'OGRYZLO, WEINBERGER (93) fait état de 15 observations. Il s'agit de M.R. compliquées en cours d'évolution d'atteintes viscérales évocatrices d'une pathogénie artérielle. Les examens anatomo-pathologiques ont montré l'existence d'une artérite qui dans certains cas, ne peut être distinguée de la P.A.N. On ne signale aucune différence notable entre les malades qui ont reçu des corticoïdes et ceux qui n'en ont pas eus.

L'auteur estime que la corticothérapie ne peut être incriminée dans l'apparition de ces lésions, mais qu'elle ne les prévient pas et ne permet pas d'éviter les complications fatales.

A la même réunion de l'A.R.A., HOLBROOK (46) rappelle que quelques années avant l'apparition des corticoïdes il a rapporté une quinzaine d'observations de ce type; à savoir des M.R. typiques qui se transformaient insidieusement en une collagénose diffuse, certaines simulant la M.L., d'autres le P.A.N., d'autres enfin étant à cheval entre ces deux maladies.

1953 - ROBINSON (76) rapporte quatre observations de M.R. confirmées au cours desquelles sont apparues de sévères manifestations neurologiques périphériques, associées à d'autres atteintes viscérales inhabituelles. L'étude anatomo-pathologique de ces quatre cas donne l'impression que les lésions artérielles diffèrent qualitativement de celles de la P.A.N., particulièrement en ce qui concerne leur distribution et l'absence d'artérite nécrosante.

1954 - BALL (2) dans un travail sur M.R. et P.A.N. publie cinq observations avec résultat d'autopsie illustrant l'association entre ces deux maladies.

Dans 4 cas, le diagnostic de M.R. reposait sur des arguments cliniques, radiologiques et sérologiques; la polyarthrite précédait de plusieurs années l'apparition des signes viscéraux et le diagnostic de P.A.N. ne fut fait qu'à l'autopsie. Dans un seul cas, l'atteinte systémique avait précédé les signes articulaires et fait porter du vivant du malade le diagnostic de P.A.N. Seul ce malade avait reçu un traitement hormonal. Dans tous les cas, les lésions histologiques observées sont celles d'une artérite nécrosante aigüe, en tous points comparable à celle de la P.A.N.

L'auteur estime que la distribution, la fréquence, et l'intensité des lésions artérielles de la M.R. sont variables, allant d'une artérite bénigne à une P.A.N. classique.

1954 - BEVANS (et coll.,) (4a) décrivent deux cas de M.R. avec atteinte systémique. A l'examen anatomique, ils retrouvent une nécrose fibrinoïde de la paroi des petites artères. Dans les deux observations, existent des lésions de nécrose vasculaire dans la synoviale.

1957 - SCHMID (82) étudie cinq cas de M.R. typiques avec apparition secondaire de névrites périphériques. Quatre fois la biopsie musculaire permet de retrouver une artérite nécrosante en tous points semblables à celle de la P.A.N .

Par contre, chez 79 malades atteints de M.R. sans névrite périphérique, les lésions artérielles ne furent retrouvées que huit fois. Il s'agissait d'une artérite non nécrosante. Les lésions observées ne sont pas nécessairement en rapport avec la corticothérapie, puisqu'elles ont été également retrouvées chez des malades n'ayant pas reçu d'hormones.

1958-1959 - VIGNON et DURANT (91-92) font une étude des multinévrites au cours de la P.C.E. Ils retrouvent 37 observations dans la littérature et apportent trois observations personnelles.

Voici leurs conclusions : "les névrites périphériques compliquent des P.C.E. graves, généralement traitées par la cortisone. Ce sont des névrites ischémiques par anoxie tissulaire, commandées par une polyartérite, ou plutôt une polyartériolite des nerfs. Cette artérite traduit peut-être la transformation de la P.C.E. en P.A.N., mais nous avons tendance à croire qu'elle n'est que l'expression majeure d'une "artérite rhumatoïde" favorisée ou aggravées par l'hormonothérapie."

1959 - GRAVELEAU, DEMAISON et MORIN (42) publient deux observations de P.C.E. compliquées de multinévrites, la biopsie musculaire dans un cas, l'autopsie dans l'autre mettent en évidence des lésions artériolaires de type P.A.N.

1960-1961 - COSTE, DELBARRE et Mme BASSET (17-20) publient quatre observations de M.R. avec multinévrite. Les lésions vasculaires observées sont soit caractéristiques de la M.R., soit évocatrices de la P.A.N.

Discutant les rapports entre la M.R. et la P.A.N., les auteurs pensent qu'il s'agit de deux maladies distinctes, la M.R. constituant un terrain prédisposant à l'éclosion de lésions vasculaires graves semblables à celles de la P.A.N.

1961 - SCHMID et coll., (81) étudient 34 malades atteints de M.R., des biopsies sont faites chez 31 d'entre eux.

Dix-sept fois les auteurs retrouvent des lésions artérielles, onze fois il s'agit d'une artérite nécrosante, six fois d'une artérite non nécrosante.

Une névrite périphérique existe dans dix cas et cinq fois les lésions sont du type périartérite noueuse; dans trois cas on note des atteintes viscérales; dans quatre cas enfin il n'y a aucun signe d'atteinte systémique.

Les auteurs pensent qu'il existe un rapport entre l'atteinte systémique et les lésions artérielles et que la corticothérapie ne peut être rendue responsable.

Les lésions artérielles graves s'observent habituellement au cours de M.R. avérées, évoluant généralement depuis de nombreuses années et aggravées en cours d'évolution par la survenue de signes d'atteinte systémique.

Conclusion

Il est difficile de donner une description schématique des lésions artérielles observées au cours de la M.R. Nous reproduisons ici la classification donnée par CAYLA et Mme BASSET

On observe souvent :

1) - Des infiltrats périvasculaires ou adventiciels constitués de lymphocytes et de plasmocytes.

2) - Parfois un aspect d'artérite subaigüe : infiltrat lymphocytaire et histiocytaire des parois vasculaires avec éventuellement un exsudat fibrineux, une turgescence du collagène, sans nécrose.

3) - Beaucoup plus rarement un aspect de panartérite aigüe nécrosante localisée aux organes habituellement atteints au cours de la M.R., très rarement diffuse comme dans la P.A.N.

C H A P I T R E V

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE
DU TISSU SYNOVIAL

oOo

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU TISSU SYNOVIAL

1°) - LA SYNOVIALE NORMALE

La membrane synoviale est un tissu conjonctif vasculaire qui recouvre la face interne de la capsule, le reste de l'articulation étant ençrouté de cartilage. Elle est soulevée par des bourrelets adipeux plus ou moins abondants, sa face interne présente des prolongements en nombre variable qui font saillie dans la cavité articulaire; ce sont les franges synoviales, bien vascularisées.

Histologiquement, on distingue une couche bordante, rarement stratifiée, constituée par les synovioblastes, habituellement disposés en une seule assise. Ce sont des cellules généralement ellipsoïdes, avec souvent des prolongements étoilés.

Les fibres collagènes constituent le support principal des cellules synoviales et des vaisseaux. Les fibres les plus superficielles sont orientées parallèlement à la couche bordante. Dans la zone moyenne les fibres sont plus rares et tendent à s'orienter perpendiculairement. Une couche fibreuse dense occupe la partie synoviale juxta-capsulaire. Cette couche est pratiquement acellulaire, il s'agit d'un tissu collagène dense avec de rares vaisseaux.

La membrane synoviale contient également des vaisseaux lymphatiques et des fibres nerveuses.

La couche de soutien peut revêtir trois types différents, graisseux, fibreux ou aréolaire.

2°) - LA SYNOVIALE DANS LA MALADIE RHUMATOÏDE

Nous avons déjà décrit l'aspect de la synoviale dans les formes typiques et atypiques de la M.R.

Nous voulons simplement rappeler qu'aucun des caractères décrits n'est spécifique en lui-même, mais que leur association plus ou moins complète réalise une image permettant parfois à l'anatomo-pathologiste d'évoquer le diagnostic de M.R. avant tout autre. Quant aux modifications vasculaires observées (augmentation du nombre des vaisseaux, épaissement prolifératif ou turgescence fibrinoïde des parois, infiltration inflammatoire des parois, rétrécissement de la lumière, foyers inflammatoires périvasculaires, petits foyers hémorragiques) elles ne sont pas constantes, et la nécrose fibrinoïde des petites artères n'est qu'exceptionnellement observée dans les formes graves de la maladie.

3°) - LA SYNOVIALE DANS LA MALADIE LUPIQUE

C'est pour la M.L. que les documents anatomo-pathologiques sont les moins nombreux. Ceci se comprend aisément, car c'est un des diagnostics le plus souvent discuté en présence d'une polyarthrite chronique évolutive.

1936 - FRIEDBERG et coll., (37) décrivent dans un cas de M.L. une prolifération de l'endothélium synovial recouvert par endroits de substance fibrinoïde. Sous cette couche se trouve une infiltration cellulaire faite de polynucléaires, de lymphocytes et de cellules mono-nucléées avec rarement des cellules géantes. Le stroma est oedémateux.

1940 - GINZLER et FOX (40) dans un cas de M.L. ayant débuté par une polyarthrite notent :

- à l'examen macroscopique, peu d'altération du cartilage et de la synoviale.

- à l'examen microscopique : par endroit une discrète hyperplasie de la couche synovioblastique recouverte en un point par une mince pellicule de fibrine. Le tissu sous-jacent ne montre ni lésion inflammatoire, ni altération vasculaire.

1949 - BENNET et PAUL (cités par CRUICKSHANK (22) notent que l'inflammation cellulaire est minime.

1950 - KLEMPERER et coll., (52) recherchent les corps hématoxyliques primitivement décrits par GROSS. Ils les retrouvent 32 fois sur 35 autopsies; ils sont souvent présents dans plusieurs tissus à la fois dont trois synoviales. On n'en retrouve pas dans un nombreux matériel de contrôle.

1951 - LOWMAN (61), au cours de 15 autopsies retrouve 11 fois dans le muscle, des lésions vasculaires. Elles sont essentiellement veineuses et semblent passer par trois stades successifs : d'oedème, de réaction cellulaire et de sclérose. Il dit avoir fait les mêmes constatations dans les biopsies musculaires de certaines M.R. Des lésions semblables sont retrouvées cinq fois dans la synoviale dont seules quelques cellules bordantes sont hyperplasiques. Dans le stroma on trouve de l'oedème, suivi d'une réaction fibroblastique aboutissant à la fibrose. Dans la discussion du rapport de LOWMAN, BUNIM insiste sur le fait qu'il n'a jamais retrouvé d'altérations veineuses dans les muscles de malades atteints de M.R. RAGAN fait remarquer que l'aspect histologique des lésions varie suivant le stade évolutif de la maladie.

1951 - BENNETT et DALLIENBACH (3), dans deux cas autopsiés décrivent la présence d'un dépôt de substance fibrinoïde sur la surface de la synoviale avec diminution du nombre des synoviocytes; ils observent également des zones synoviales et sous synoviales de dégénérescence fibrinoïde, tandis que les signes d'inflammation demeurent très discrets.

1952 - LOWMAN et SLOCUMB (60) font une étude de la synoviale dans cinq cas de M.L. Dans tous les cas, les altérations vasculaires sont un caractère dominant, on retrouve également des lésions veineuses allant de l'oedème à la phlébite scléreuse; trois fois les artères sont atteintes avec épaississement des parois, irrégularité de la lumière vasculaire, allant dans un cas jusqu'à l'oblitération complète.

Deux fois existent des amas cellulaires périvasculaires. Les modifications du stroma sont variables, allant de l'infiltration oedémateuse à une fibrose dense, organisée.

Les cellules synoviales sont peu modifiées, mis à part une discrète hyperplasie par endroits.

1953 - GOLD et GOWING (41) dans un cas notent un dépôt de substance fibrinoïde superficiel.

1953 - ROPES et BAUER (cités par CRUICKSHANK) notent également l'existence d'un dépôt de substance fibrinoïde en surface.

1956 - ZEVELY et coll., (96) dans une étude consacrée à la biopsie synoviale rapportent trois cas de maladie lupique.

Aucun caractère particulier n'est observé dans les synoviales. Les modifications sont minimales et limitées à une très discrète infiltration cellulaire inflammatoire dans deux cas.

Dans un cas, l'auteur note des altérations semblables à celles décrites dans la M.R. : les caractères les plus saillants étant une hyperplasie modérée des cellules bordantes et une discrète augmentation du nombre des vaisseaux dont les parois sont épaissies et la lumière rétrécie. L'auteur compare ces résultats à ceux obtenus dans la M.R., le syndrome de REITER et un cas de dermatomyosite; il conclut que les lésions sont si proches qu'elles ne permettent pas de différencier ces affections.

1958 - ARMAS-CRUZ (1) fait une étude portant sur 108 cas de M.L. Il signale la présence de signes articulaires dans 99% des cas, dans 33% il s'agit de polyarthrites chroniques et dans 22% existent des lésions radiologiques semblables à celles observées dans la M.R. La biopsie synoviale (nombre de cas non précisé) montre des lésions semblables à celles de la M.R.

1958 - MIKKELSEN et coll., (62) sans donner de détails histologiques disent que la biopsie synoviale ne leur permet pas de différencier la M.R. d'une part de la M.L., de la P.A.N., de la sclérodermie et de la dermatomyosite d'autre part.

1959 - CRUICKSHANK (22) fait 14 prélèvements de synoviale au cours de dix autopsies. Dans tous les cas, sauf un, existaient des signes articulaires, simulant une fois la M.R.

Il trouve onze fois un dépôt de substance fibrinoïde en surface, et également dans le tissu sous-synovial; sept fois il note une diminution du nombre des synovioblastes; ces deux aspects sont souvent associés, si bien que la substance fibrinoïde repose parfois directement sur le tissu sous-synovial. Dans trois cas de telles modifications alternent avec des zones de structure normale ou modérément hyperplasiques. Onze fois l'auteur signale la présence de corps hématoxyliques, ils sont habituellement près des noyaux des cellules synoviales, mais

peuvent aussi siéger dans le tissu sous-synovial. Leur nombre est variable d'un cas à l'autre, rares ou relativement nombreux.

L'inflammation est absente ou discrète et il s'agit alors d'une infiltration lympho-plasmocytaire. Deux fois seulement on note la présence d'oedème, l'absence de macrophages et de fibroblastes est constante, enfin six fois existe une fibrose modérée de la couche sous-synoviale. Les lésions vasculaires sont peu marquées excepté dans un cas où existent des lésions viscérales caractéristiques de M.L. et une P.A.N. diffuse.

Deux fois on observe une fibrose intinale des petites artères ou des veines, une thrombose veineuse organisée une fois, une hémorragie récente une fois, un dépôt d'hémosidérine deux fois.

Au cours du même travail, l'étude des gaines tendineuses faite six fois montre le plus souvent :

- un dépôt superficiel de fibrine
- une diminution du nombre des cellules synoviales
- l'absence de nécrose
- la présence de corps hématoxyliques
- l'inflammation plus marquée que dans la synoviale et deux fois une fibrose intinale des artérioles.

En conclusion l'auteur pense que pris individuellement ces caractères n'ont aucune spécificité, mais que réunis ils réalisent un aspect différent de celui observé dans les autres arthrites et possèdent alors une valeur diagnostique.

1959 - WORTHINGTON et coll., (95) sur 20 autopsies de M.L. retrouvent 17 fois des corps hématoxyliques, on les rencontre avec la plus grande fréquence dans le coeur et les reins, l'auteur les signale trois fois dans le tissu synovial. Il estime que, une fois les causes d'erreur éliminées (artéfact, cario-lyse) leur spécificité est très grande. A ce propos DUBOIS (33)

en 1953 avait montré que leur présence est hautement significative, mais non pathognomonique car on peut les retrouver dans la sclérodermie et l'hyperglobulinémie.

1960 - RODNAN (78) sur 11 biopsies synoviales faites chez des sujets atteints de M.L. dont 8 avec présence de cellules de HARGRAVES et 3 pour lesquels la recherche de cellules L.E. fut négative, trouve :

- 1 synoviale normale (L.E. négatif)
- 5 synovites aspécifiques (4 L.E. positif; 1 L.E. négatif)
- 3 aspects de M.R. (2 L.E. positifs; 1 L.E. négatif)
- 2 aspects compatibles avec le diagnostic de M.R.
(2 L.E. positifs)

Il pense qu'aucun des aspects rencontrés ne peut être considéré comme spécifique de la M.L. Ni l'exsudat fibrineux, ni l'absence de cellules inflammatoires ne sont pour lui plus fréquents que dans la M.R.

1960 - ORABONA (66) fait une étude systématique de la synoviale dans cinq cas de lupus et trouve des lésions dans tous les cas. Il ne semble pas y avoir de rapport entre les lésions synoviales et la localisation des arthrites ou l'évolutivité de la maladie.

Il observe le plus souvent :

- un dépôt de substance fibrinoïde en surface et parfois dans la couche sous-synoviale,
- une diminution du nombre des synovioblastes,
- des lésions vasculaires constituées par un épaississement des parois qui sont infiltrées d'éléments de type histiocytaire ou lymphocytaire, ou le siège d'une fibrose avec rétrécissement de la lumière allant rarement jusqu'à l'occlusion complète;

il existe aussi de petits amas cellulaires inflammatoires péri-vasculaires;

- Il n'y a pas d'hypertrophies villositéuse ni d'infiltrats cellulaires inflammatoires.

- La recherche de corps hématoxyliques enfin fut positive trois fois.

Cette revue de la littérature nous montre que les descriptions sont loin d'être toujours concordantes. Cependant, un certain nombre de caractères sont plus fréquemment retrouvés et nous retiendrons :

- l'absence habituelle d'hyperplasie de la couche synoviale
- la grande fréquence d'un dépôt de substance fibrinoïde en surface et parfois dans la couche sous-synoviale
- la discrétion des amas cellulaires inflammatoires et l'absence de nodules lymphoïdes
- l'absence d'augmentation du nombre des vaisseaux avec parfois épaississement des parois, l'absence de nécrose.
- pour plusieurs auteurs, la présence concomittente de corps hématoxyliques confère à ces lésions un haut caractère de spécificité
- cependant assez souvent, les aspects décrits sont très proches de ceux observés dans la M.R.

Il nous semble intéressant de résumer l'observation d'une des malades de la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin, étudiée par CHOURAKI dans sa thèse sur les arthropathies lupiques (11).

Il s'agit d'une femme de 44 ans, atteinte depuis trois ans d'une polyarthrite accompagnée d'emblée d'une altération de l'état général, avec nombreuses intolérances médicamenteuses, leucopénie, hématurie microscopique, splénomégalie, absence de

signes cutanés. La sérologie rhumatoïde est positive : latex : 1/1200; W.R.: 1/128; elle se négativra en période de rémission.

On retrouve des cellules de HARGRAVES typiques à deux examens successifs, avec phénomène de HAZERICK positif.

Voici le compte-rendu de la biopsie synoviale faite par le Dr. F. BASSET :

"villosités revêtues par une couche bordante très hyperplasique, à disposition parfois palissadique au niveau d'amas fibrinoïdes qui lui sont accolés et la pénètrent. On note une hyperhémie assez marquée de la couche de soutien de ces villosités qui est de type aréolaire et qui est plus cellulaire qu'à l'état normal, avec, en outre, quelques infiltrats inflammatoires localisés de cellules rondes. On ne trouve pas toutefois de véritables formations lymphoïdes individualisées. Quelques un des fragments ont un aspect un peu différent où la couche bordante se distingue nettement et où la couche de soutien, très hypercellulaire et sclérogène, contient aussi, de petits dépôts fibrinoïdes disséminés.

Dans l'ensemble, cette synoviale montre des caractères admis comme caractéristiques des P.C.E."

4°) - LA SYNOVIALE DANS LA PERIARTERITE NOUEUSE

1941 - BAUER (cité par LOWMAN) (59) observe dans un cas une synovite aiguë associée à des lésions vasculaires typiques de P.A.N.

1952 - Pour CRUICKSHANK dans la P.A.N. les lésions synoviales sont comparables à celles observées dans les autres tissus, on note la coexistence de lésions vasculaires à des stades évolutifs différents allant d'une artérite nécrosante aiguë à un aspect cicatriciel.

1952 - LOWMAN (59) trouve que les lésions vasculaires de la synoviale ne sont pas différentes de celles habituellement décrites dans les autres tissus; l'auteur note en outre un oedème discret, une prolifération fibroblastique, un épaississement fibreux, l'absence de cellules inflammatoires.

1956 - LOVELL et coll., (58) dans un cas de P.A.N. avec signes articulaires trouvent la synoviale normale.

1963 - BONToux (5) dans sa thèse consacrée aux manifestations articulaires, osseuses et musculaires de la P.A.N. publie deux observations (n°2 et n°5) de malades, de la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin, ayant eu une biopsie synoviale :

1) - il s'agit d'un homme de 58 ans dont la P.A.N. confirmée anatomiquement a eu une évolution mortelle en deux ans et demi, cliniquement elle se traduisait par une polyarthrite chronique atypique, des signes cutanés, une atteinte neurologique périphérique et centrale.

Biopsie synoviale :

- "les fragments synoviaux montrent une discrète hyperplasie de la couche bordante, mais surtout une prolifération vasculaire intense de la zone la plus superficielle de la couche de soutien; les vaisseaux sont parfois larges, dilatés, à disposition pseudo-angiomateuse; ailleurs ils ont une paroi épaisse, mais on est frappé partout par l'absence de fibres élastiques. Un infiltrat inflammatoire enchasse le plus souvent étroitement les sections vasculaires, et les éléments de cet infiltrat paraissent parfois pénétrer l'épaisseur des parois. On ne note toutefois aucun aspect d'angionécrose ni de nécrose fibrinoïde intrapariétale. Cet aspect, à lui seul, n'aurait pas permis le diagnostic de P.A.N.". Dr. F. BASSET.

2) - C'est l'histoire d'un homme de 55 ans ayant eu il y a 18 ans un rhumatisme gonococcique, puis secondairement une polyarthrite atypique compliquée après dix ans d'évolution par l'apparition d'une altération de l'état général, d'une névrite périphérique, de signes cutanés., d'une hypertension artérielle.

L'examen anatomique a montré dans la peau, la synoviale et la majorité des viscères, (seuls, la rate et les poumons sont épargnés) des images caractéristiques de P.A.N.

Nous disposons enfin d'une observation plus récente.

Il s'agit d'une femme de 65 ans, (Mme MER...) ayant depuis sept ans une polyarthrite atypique (apparue trois semaines après une injection de S.A.T.) sous corticoïdes depuis trois ans, sans atteinte viscérale, à latex et W.R. positifs.

Biopsie synoviale le 30-5-63.:

- "les fragments prélevés par ponction biopsie au trocart sont satisfaisants par leur nombre et par leur volume et sont constitués par des villosités à tendance hyperplasique ou sclérogène, et par des amas fibrineux.

Le revêtement synovioblastique, dans les zones hyperplasiques est disposé en palissade.

Des amas fibrineux plus ou moins étendus adhèrent à ce revêtement et le pénètrent.

La couche sous-jacente est irrégulièrement cellulaire : on note quelques trainées lymphoïdes, généralement au contact des sections vasculaires.

On n'observe pas de formations lymphoïdes bien individualisées. Les fragments ont été coupés en séries. On suit, sur trois de ces séries, une section vasculaire qui paraît être une petite artère et dont la lumière est partiellement obstruée par la nécrose fibrinoïde de l'intima, et par quelques éléments cellulaires. La média et l'adventice sont le siège d'un gros infiltrat inflammatoire à prédominance mononucléée, mais comportant des débris de noyaux pycnotiques.

La coloration par l'orcéine montre une rupture de la limitante élastique, et sur une section voisine, un aspect d'oblitération complète de la lumière.

L'aspect général est compatible avec l'hypothèse d'une M.R. à tendance destructive. Toutefois, il n'est pas habituel d'y trouver des lésions nécrosantes et granulomateuses des vaisseaux, comparables à celles constatées ici. On est obligé de soulever l'hypothèse d'une lésion d'angéite nécrosante, peut-être du type maladie de KUSSMAUL". Dr. F. BASSET.

La biopsie musculaire faite trois semaines plus tard montre un aspect typique de P.A.N.

Malgré le petit nombre de documents, il semble que les lésions vasculaires observées dans les synoviales de P.A.N. soient identiques à celles rencontrées dans les autres tissus.

5°) - LA SYNOVIALE DANS LA SCLERODERMIE

1956 - RODNAN et coll., (77) font une étude anatomo-pathologique de la synoviale chez 13 malades atteints de sclérodermie confirmée histologiquement par la biopsie cutanée.

Une atteinte viscérale existe dans 11 cas.

La réaction de Waaler et Rose est négative 9 fois et très légèrement positive 2 fois.

La synoviale est normale chez trois malades qui n'ont jamais eu d'arthrites, par contre elle est franchement anormale chez les dix autres atteints de polyarthrite. Les radiographies des articulations atteintes montrent un pincement de l'interligne, un degré variable de déminéralisation, mais pas de destruction osseuse.

Dans la synoviale les auteurs notent le plus souvent :

- la disparition de la bordure de synoviocytes
- une hypertrophie villieuse
- des amas de lymphocytes et de plasmocytes
- des foyers de fibrose
- des modifications scléreuses et inflammatoires périvasculaires autour des plus petits vaisseaux
- chez quatre malades existe une fibrose dense de la synoviale, et les infiltrats cellulaires inflammatoires sont rares.

1958 - MIKKELSEN (et coll.,) (62) estiment que les modifications parfois retrouvées dans les synoviales de M.L., de dermatomyosite, de sclérodermie et de P.A.N. n'ont été d'aucun secours pour différencier ces affections l'une de l'autre d'une part, et de la M.R. d'autre part. Ils ne donnent pas de description histologique détaillée.

1960 - RODNAN (et coll.,) (78) étudient sept nouveaux cas de sclérodermie dont le diagnostic repose sur la symptomatologie clinique et la biopsie cutanée. Chez tous les malades existent des douleurs et un enraidissement des doigts; dans un cas les poignets et les genoux sont également atteints.

Les auteurs trouvent :

- une synoviale normale une fois
- une discrète atrophie ne différant pas de celle parfois rencontrée chez les sujets normaux, dans un cas.

Cinq fois existent des modifications caractéristiques, il s'agit :

- d'une atrophie marquée des synovioblastes
- d'une hyalinisation du stroma avec rareté ou absence presque complète de capillaires

- dans trois cas, on peut voir des foyers de dépôt de fibrine en surface et une bande de substance fibrinoïde immédiatement sous-jacente

- dans un cas seulement, on trouve une réaction inflammatoire modérée constituée par quelques amas de lymphocytes et de polynucléaires

- la hyalinisation du stroma profond est sans caractère spécial, les vaisseaux sont absents. Dans un cas où les vaisseaux étaient visibles, il existait un épaississement hyalin concentrique très marqué des capillaires.

Les auteurs estiment que la condensation hyaline du stroma associée à la rareté des vaisseaux sont des caractères hautement spécifiques, sinon pathognomoniques de la sclérodermie.

1962 - Parmi les sclérodermies observées à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin, deux malades ont eu une biopsie de synoviale.

1) - BEN... Gilberte :

C'est une sclérodermie chez une femme de 37 ans, avec grande acrosclérose et mutilation, ayant débuté il y a 15 ans par un syndrome de RAYNAUD, avec atteinte oesophagienne typique, et atteinte pulmonaire vraisemblable, la biopsie cutanée est caractéristique.

Voici le compte-rendu de la biopsie de synoviale :

-"Les fragments de synoviale sont tapissés par un revêtement synovioblastique visible seulement par endroits, et remplacé ailleurs par une certaine densification de la couche sous-endothéliale. Cette couche est d'aspect sclérogène, dépourvue d'infiltration cellulaire inflammatoire. On y note la présence d'un certain nombre de sections vasculaires à paroi épaissie, P.A.S. positive. Le nombre de ces sections vasculaires n'est pas très élevé. L'épaississement pariétal paraît porter surtout sur

la média et l'adventice; il s'accompagne d'une très discrète infiltration cellulaire mononucléée, et aboutit parfois à une obturation presque complète de la lumière vasculaire, et quelquefois à la formation de petits capillaires de reperméation. L'aspect observé a déjà été rencontré dans des synoviales de sclérodermie et paraît assez propre à cette affection".
Dr. F. BASSET.

2) - Mme ANT... Hélène :

Il s'agit d'une sclérodermie généralisée ayant débuté par un syndrome de RAYNAUD atypique, avec acroostéolyse, polyarthrite, latex et W.R. négatifs, atteinte oesophagienne et atteinte pulmonaire vraisemblable.

Biopsie synoviale :

- "L'aspect général des fragments synoviaux prélevés au trocart est atrophique. Les villosités sont bordées soit par quelques cellules très aplaties, soit par une lame acellulaire.

Cette lame n'est pas purement scléreuse, puisque la coloration de HOTCHKISS-MACMANUS y est légèrement positive dans certaines zones. Outre cette absence de couche synovioblastique reconnaissable, on peut noter encore un aspect franchement hypocellulaire de la couche de soutien, qui est, soit adipeuse, soit constituée de fibres collagènes épaisses, dans l'intervalle desquelles existent aussi des zones d'exsudat fibrinoïde. Certaines régions sont très peu vascularisées. D'autres contiennent d'assez nombreuses sections vasculaires dont l'aspect est parfois très particulier, avec une apparence de multiples petites lumières capillaires dans l'épaisseur de la paroi vasculaire. On note aussi la présence d'assez nombreux petits filets nerveux peut-être dystrophiques. Il n'y a, en aucun point, d'aspect inflammatoire actuel". Dr. F. BASSET.

Malgré le petit nombre d'observations, certains des caractères, observés dans les synoviales de sclérodermie, semblent constants, nous retiendrons :

- l'aspect atrophique ou l'absence de synovioblastes,
- la condensation hyaline du stroma, franchement hypocellulaire,
- la rareté ou l'absence d'amas cellulaires inflammatoires,
- la pauvreté de la vascularisation,
- l'épaississement de la paroi des vaisseaux allant parfois jusqu'à l'oblitération,
- l'absence de nécrose.

6°) - LA SYNOVIALE DANS LA DERMATOMYOSITE

Les documents anatomo-pathologiques concernant la synoviale de la dermatomyosite sont extrêmement pauvres.

En 1959 PEARSON (68) publie une observation avec examen histologique de la synoviale. Il s'agit d'une femme de 41 ans ayant une polyarthrite évoluant depuis sept ans, seize mois avant la mort est apparue une polymyosite.

Dans la synoviale, l'auteur note :

- un épais dépôt de fibrine en surface,
- l'absence d'hyperplasie de la couche bordante,
- l'absence de réaction inflammatoire dans le tissu sous-synovial.

La deuxième observation que nous possédons concerne une malade hospitalisée à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Cochin une première fois en 1960, et considérée alors comme

un lupus érythémateux subaigu avec atteinte cutanée et articulaire, mais sans signes viscéraux, et la recherche de cellules L.E. fut négative.

Lors de la deuxième hospitalisation le diagnostic est révisé. Il s'agit alors d'une dermatomyosite typique avec erythème liliacé en lunettes, amyotrophie et diminution de la force musculaire. Le diagnostic est confirmé par l'élévation de la créatinurie (1.100mg./24 heures), l'électromyogramme et la biopsie musculaire.

Voici le compte-rendu de la biopsie synoviale :

- "Les fragments prélevés par ponction biopsie sont constitués pour la plupart par de petites franges synoviales qui ne sont pas hyperplasiques, mais dont la couche de soutien, de type aréolaire, paraît dissociée par de l'oedème. Les vaisseaux sont nombreux dans cette couche; certains d'entre eux ont une paroi nettement altérée (partiellement nécrosée, ou feuilletée) et sont injectés par une substance de structure granuleuse; quelques éléments inflammatoires se voient parfois au voisinage de ces vaisseaux. Il existe enfin une ou deux images de capillaires d'aspect totalement cicatriciel à type de pains à cacheter.

La couche bordante de cette synoviale ne montre sur le fragment prélevé aucune hyperplasie : elle est constituée d'une couche discontinue de petites cellules séparées de la lumière articulaire par une mince couche fibrineuse."

CHAPITRE VI

DISCUSSION DES QUATRE OBSERVATIONS

oCo

- VI -

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N°1

Il s'agit d'une polyarthrite chronique évolutive ayant débuté à l'âge de 39 ans et évoluant actuellement depuis 25 ans.

1) - Cliniquement il existe :

a) - une atteinte inhabituelle de certaines articulations interphalangiennes distales (il n'y a pas de psoriasis);

b) - lors de la deuxième hospitalisation la malade signale l'existence de paresthésies dans le territoire L₃ gauche (face interne de la cuisse et du genou), et l'examen neurologique retrouve dans le même territoire une hypoesthésie franche au tact et à la piqure.

2) - Sur le plan biologique

Le caractère dominant est la séro-négativité alors que les examens ont été répétés et qu'il s'agit d'une P.C.E. ancienne, en poussée au moment des examens.

3) - Le dernier argument est d'ordre anatomo-pathologique

Trois caractères dominant :

- l'absence d'hyperplasie de la couche bordante,
- l'aspect scléreux et peu cellulaire de la couche sous-jacente,
- enfin et surtout la présence d'images de capillaro-nécrose.

Si les deux premiers caractères peuvent être compatibles avec l'aspect observé dans certaines M.R. évoluant depuis de nombreuses années, la présence de capillaro-nécrose est tout-à-fait atypique.

a) - dans la M.L. schématiquement,
- il n'y a pas d'hyperplasie des synovioblastes,
- il y a très peu de réaction cellulaire inflammatoire du stroma

- quant aux altérations vasculaires, on note un épaississement des parois mais sans nécrose.

D'autre part les signes cliniques, radiologiques et biologiques ne sont pas en faveur du diagnostic de M.L.

b) - dans la P.A.N. nous avons vu que les lésions vasculaires de la synoviale étaient semblables en tous points à celles observées dans les autres tissus.

Dans cette observation :

- l'atteinte uniquement capillaire
- l'absence de granulome périvasculaire
- la biopsie musculaire normale enfin,
plaident contre ce diagnostic.

c) - absence ou atrophie des synovioblastes,
- condensation hyaline du stroma,
- rareté des cellules inflammatoires,
- pauvreté de la vascularisation,
- absence de nécrose,

sont les caractères histologiques habituellement observés dans la synoviale de la sclérodermie; d'autre part, aucun signe clinique n'est en faveur de ce diagnostic.

d) - Quant à la dermatomyosite :

- la créatine urinaire à 12mg./2050ml., la biopsie musculaire, s'inscrivent contre ce diagnostic.

OBSERVATION N°2

Il s'agit d'une polyarthrite chronique évoluant depuis trois ans, chez une femme de 48 ans .

1) - Cliniquement, rien ne s'oppose au diagnostic de M.R., et ce fut le premier envisagé.

2) - Sur le plan biologique, la réaction de Waaler et Rose et le test au latex sont positifs.

Mais il existe une anémie et surtout une leucopénie.

La recherche d'anticorps antinucléaires est négative sauf la recherche par immunofluorescence, qui est positive sur le sérum non dilué (ce dernier argument n'étant pas, bien entendu, contre le diagnostic de M.R.).

Il existe en outre une atteinte rénale, discrète mais certaine et dont témoigne l'élévation du débit minute des hématies.

3) - La biopsie synovial enfin est caractérisée par :

- l'atrophie ou l'absence de synovioblastes
- l'aspect, sclérogène ou hypocellulaire, suivant les endroits, de la couche de soutien
- les lésions vasculaires avec capillaires à parois épaissies et scléreuses, ou capillaro-nécrose.

Un tel aspect est assez proche de celui observé dans la sclérodermie, mais dans cette affection, il n'existe pas de nécrose vasculaire. D'autre part, chez notre malade, on ne retrouve ni signes cutanés ni signes viscéraux pour étayer ce diagnostic.

Rien ne permet non plus de faire entrer cette polyarthrite chronique évolutive dans le cadre d'une des autres grandes connectivites.

OBSERVATION N°3

La troisième observation est celle d'une femme de 46 ans ayant une polyarthrite chronique évolutive depuis onze ans.

1) - Cliniquement, il faut noter la présence d'atteintes articulaires inhabituelles (sterno-costales, sterno-claviculaires et temporo-maxillaires) qui contraste avec l'intégrité radiologique des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales.

Récemment est apparu une altération de l'état général, faite d'amaigrissement rapide et important (12Kgs.) d'asthénie et d'amyotrophie très prononcée.

2) - Sur le plan biologique nous retiendrons avant tout l'anémie et la leucopénie qui sont constantes.

Le test au latex et la réaction de Waaler et Rose sont négatifs avec les techniques habituelles, seule la réaction de Waaler et Rose modifiée est positive.

La recherche de cellules de Hargraves est négative, une fois ont été retrouvées en petit nombre, des cellules à inclusion de type A.

Enfin, la recherche de facteur antinucléaires par immuno-fluorescence est positive jusqu'à la dilution au 1/500ème.

3) - L'examen histologique de la synoviale montre que la couche bordante est absente ou atrophique; la couche de soutien est hypocellulaire et les amas cellulaires inflammatoires sont rares; on y retrouve enfin des images de capillaro-nécrose.

Cet aspect histologique est assez proche de celui décrit dans la deuxième observation, et là encore il ne semble pas que cette polyarthrite chronique évolutive entre dans le cadre d'une des grandes connectivites.

OBSERVATION N°4

Il s'agit d'une polyarthrite chronique évoluant depuis sept ans chez une femme âgée de 35 ans.

- Le caractère des arthrites et l'absence de signe radiologiques après sept années d'évolution sont déjà bien particuliers.

- La réaction de Waaler et Rose et le test au latex sont négatifs.

- La biopsie synoviale enfin montre un aspect bien singulier rappelant celui des observations N°2 et N°3 et caractérisé surtout par :

- l'absence d'hyperplasie du revêtement synovio-blastique,
- l'absence ou la rareté d'amas cellulaires inflammatoires dans la couche de soutien,
- la présence de lésions de capillaro-nécrose.

Si cet aspect rappelle celui observé dans la sclérodermie, rien ne permet cliniquement de retenir ce diagnostic.

Nous avons vu au cours de ce travail que la plupart des polyarthrites chroniques évolutives sont d'authentiques maladies rhumatoïdes typiques ou atypiques, et nous avons envisagé tour à tour les variantes cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques compatibles avec ce diagnostic.

Mais dans certains cas, et nos observations en sont l'illustration, l'accumulation de caractères atypiques crée un climat différent de celui de la maladie rhumatoïde. On est alors en présence de polyarthrites chroniques inflammatoires, (comme en témoignent les signes cliniques et les examens biologiques), cryptogénétiques, et sensibles à l'hormonothérapie.

L'anatomie-pathologique qui semblerait pouvoir clore la discussion ne permet cependant pas de conclure.

Tout ce que l'on peut dire c'est qu'il s'agit de connectivites actuellement inclassables.

C O N C L U S I O N S

La plupart des polyarthrites chroniques évolutives observées dans un grand Service de Rhumatologie sont d'authentiques maladies rhumatoïdes.

Ce diagnostic ne semble pas pouvoir être mis en doute quand les arguments cliniques, radiologiques, biologiques, anatomo-pathologiques et évolutifs sont concordants.

Les travaux de ces dernières années ont fait faire de grands progrès à la nosologie des maladies rhumatismales. C'est ainsi que certains malades qui présentaient les signes de l'entité clinique définie naguère sous le nom de P.C.E. sont en réalité atteints de maladie lupique, de maladie de KUSSMAUL, voire de maladie polymyositique ou sclérodermique.

Les connectivites majeures peuvent prendre pendant longtemps le masque de la polyarthrite chronique évolutive et nous pensons, de ce fait, qu'il est impossible d'établir une synonymie entre les termes de "polyarthrite chronique évolutive" (ce n'est à notre avis qu'une entité clinique) et de "maladie rhumatoïde" (que nous définirons comme une entité nosologique).

La question que nous posons dans cette Thèse est de savoir si, une fois éliminées la maladie rhumatoïde et les polyarthrites des connectivites majeures, il reste encore un lot de malades.

Plusieurs observations qui tiennent compte de l'argument anatomo-pathologique nous font penser qu'il existe probablement, à côté de ces entités, d'autres affections qui peuvent prendre le masque de la polyarthrite chronique évolutive.

oOo

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur F. DELBARRE

Professeur G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- I - ARMAS-CRUZ R., HARNECKER J., DUCACH G., JALIL J.,
GONZALEZ F.
Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Med., 25 : 409-419. 1958.
- 2 - BALL J.
Rheumatoid arthritis and periarteritis nodosa.
Ann. Rheum. Dis., 13 : 277-290. 1954.
- 3 - BENNETT, G.A., DALLENBACH, F.D.
Synovial membrane changes in disseminated lupus erythematosus; observations of two autopsied cases.
Mil. Surgeon, 109 : 531. 1951.
- 4 - BERGENSTALL, D.M., BARLOW, C.F., RICHTER, R.B.
Clinical pathologic conference.
Neurology, 5 : 131-138. 1955.
- 4_a - BEVANS, M., NADELL, J., DEMARTINI, F., RAGAN, C.
The systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis.
Am. J. Med., 16 : 197-211. 1954.
- 5 - BONToux, D.C.
Contribution à l'étude des manifestations articulaires, osseuses et musculaires de la périartérite noueuse.
Thèse Paris 1963. (200 pages)
- 6 - BRAUN, S.
Maladie de collagène en rhumatologie.
Encyclopédie-Médico-Chirurgicale, I4.245 AIO - I-8.1961.
- 7 - BUNIL, J.J., SCARLOFF, L., WILENS, S.L.
A vascular lesion observed in rheumatoid arthritis.
A.R.A. Proc. of the Annual Meeting 1950.
Ann. Rheum. Dis., 9 : 388-389. 1950.

- 8 - BYWATERS, E.G.L.
Peripheral vascular obstructions in rheumatoid arthritis and its relationship to other vascular lesions.
Ann. Rheum. Dis., 16 : 84-103. 1957.
- 9 - CASTOR, C.W.
The microscopic structure of normal human synovial tissue.
Arth. Rheum., 3 : 140- 151. 1960.
- 10 - CAYLA, G.
Les lésions artérielles de la polyarthrite chronique évolutive.
Thèse Paris. 1958. (90 pages)
- 11 - CHOURAKI, L.
Les arthropaties lupiques.
Thèse Paris. 1962. (154 pages)
- 12 - CLUXTON, H.E., KRAUSE, L.A.M.
Acute lupus erythematosus disseminatus.
Ann. Int. Med., 19 : 843-872. 1943.
- 13 - COSTE, F.
Manifestations rhumatismales des collagénoses.
Communication au 2ème symposium international sur les maladies du collagène.
Milan 3-4 Novembre 1957.
- 14 - COSTE, F.
Relations des affections rhumatismales avec les collagénoses.
Rev. Prat., 5 : 2955-2966. 1955.
- 15 - COSTE, F.
Le problème des relations entre P.R. et S.L.E. vu sous l'angle du phénomène de Hargraves-Hazzerick.
A.I.R., 3 : 302-316. 1960.
- 16 - COSTE, F.
Polyarthrite rhumatoïde. Nosologie. Système rhumatoïde. Hypothèses étiologiques.
Rev. Prat., 12 : 1333-1352. 1962.
- 17 - COSTE, F., DELBARRE, F., Mme BASSET, F.
Polyarthrite rhumatoïde et multinévrite.
Rev. Rhum., 27 : 169-177. 1960.

- 18 - COSTE, F., DELBARRE, F., BASSET, G.
Intérêt de la réaction de Waaler-Rose dans les affections rhumatismales.
Rev. Rhum., 24 : 429-431. 1957.
- 19 - COSTE, F., DELBARRE, F., CAYLA, J.
Le problème des polyarthrites malignes.
IIIème Congrès international de Médecine Interne.
Stockholm. 1954. pages 303-315.
- 20 - COSTE, F., DELBARRE, F., Mme BASSET, F., et RONDOT, P.
Polyarthrite rhumatoïde et multinévrite.
Sem. Hôp., (Paris) 37 : 399-407. 1961.
- 21 - COULTER, W.H.
The characteristics of human synovial tissue as seen with the electron microscope.
Arth. Rheum., 5 : 70-81. 1962.
- 22 - CRUICKSHANK, B.
Lesions of joints and tendon sheaths in systemic L.E.
Ann. Rheum. Dis., 18 : III- II9. 1959.
- 23 - CRUICKSHANK, B.
Interpretation of multiple biopsies of synovial tissue in rheumatic diseases.
Ann. Rheum. Dis., 11 : I37-I45. 1952.
- 24 - CRUICKSHANK, B.
Arteritis of rheumatoid arthritis.
J.A.M.A., 156 : 912. 1954.
- 25 - CRUICKSHANK, B.
The arteritis of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 13 : I36-I46. 1954.
- 26 - CURTIS, A.C., POLLARD, H.M.
Felty's syndrome : its several features including tissue changes compared with other forms of rheumatoid arthritis.
Ann. Inter. Med., 12 : 2255. 1940.
- 27 - DAWSON, M.H.
The problem of rheumatism endarthritis.
Ann. Inter. Med., 13 : I837-I990. 1940.

- 27^a - DELBARRE, F., KAHN, H.F.,
Valeur et signification du phénomène rhumatoïde et du
phénomène des leucocytes à inclusion dans les maladies
rhumatismales.
Symposium du C.I.O.M.S., pages 45-73. Rome 1961.
- 28 - DELBARRE, F.
Examens biologiques en pathologie articulaire.
Encyclopédie-Médico-Chirurgicale. I4.083 G IO-G 30.I963.
- 29 - DELBARRE, F.
Les collagénoses, ou connectivites atypiques.
Communication au 2ème Symposium International sur les
maladies du Collagène.
Milan. 3-4 novembre 1957.
- 30 - DESHAYES, P.
Polyarthrites mortelles. Polyarthrites graves.
Thèse Méd., Paris 1958.
- 31 - DESMARAIS, M.H.L., GIBSON, M.J., KERSLEY, G.D.
Muscle histology in rheumatic and control cases :
a study of one hundred and nineteen biopsy specimens.
Ann. Rheum. Dis., 7 : 132- 142. 1948.
- 32 - DIXON, A.
Rheumatoid arthritis with negative serological reac-
tion.
Ann. Rheum. Dis., 16 : 209-228. 1960.
- 33 - DUBOIS, E.L.
The effect of the L.E. Cell test on the clinical picture of
systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Med., 38 : 1265-1294. 1953.
- 34 - ELMORE, S.M., MALMGREN, R.A., SOKOLOFF, L.
Sclerosis of synovial blood vessels.
J. Bone. Joint Surg., 45 A : 318-323. 1963.
- 35 - FOREST (de) G.K., BUNTING, H., KENNEY, W.E.
The diagnostic significance of focal cellular accumu-
lations in the skeletal muscles of patients with rheu-
matoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 6 : 86-87. 1947.
- 36 - FRASER, J.R.E., CATT, W.J.
Human synovial-cell culture : use of a new method in
a study of rheumatoid arthritis.
Lancet, 2 : 1437-1447. 1961.

- 37 - FRIEDBERG, C.N., GROSS, L., WALLACH, N.
Nonbacterial thrombotic endocarditis associated with
prolonged fever, arthritis, inflammations of serous
membranes and widespread vascular lesions.
Arch. Int. Med., 58 : 652-684. 1936.
- 38 - FRIEDMAN, H.H., SCHWARTZ, S., TRUBEK, M., STEINBROCKER, C.
The paraneuritic arthropathies.
Ann. Int. Med., 38 : 732-758. 1953.
- 39 - GIBSON, H.J., KERSLEY, G.D., DESMARAIS, M.H.D.
Lesions in muscle in arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 5 : 131-138. 1946.
- 40 - GINZLER, A.M., FOX, T.T.
Disseminated lupus erythematosus : a cutaneous mani-
festations of a systemic disease (Libman-Sacks);
report of a case.
Arch. Int. Med., 65 : 26-50. 1940.
- 41 - GOLD, S.C., GOWING, N.F.C.
Systemic lupus erythematosus.
Quart. J. Med., 22 : 457-481. 1953.
- 42 - GRAVELEAU, J., DEMAISON, F., MORIN, M.
Etude anatomo-clinique des multinévrites au cours des
P.C.E.
Sem. Hôp., (Paris) 28 : 2080-2090. 1959.
- 43 - GUIRAUDON, C.
Le problème des coxites rhumatismales isolées.
(Etude anatomo-clinique de 20 cas de coxopathies pou-
vant rentrer dans ce cadre).
Thèse Méd., Paris. 1963.
- 44 - HEDBERG, H.,
The latex fixation titer in remissions of rheumatoid
arthritis.
Acta Rheum. Scand., 7 : 43-47. 1961.
- 45 - HENCH, P.S., KENDALL, E.C., SLOCUMB, C.S., POLLEY, H.F.
Effects of cortisone acetate and pituitary A.C.T.H.
on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain
other conditions.
Arch. Int. Med., 85 : 545-666. 1950.

- 46 - HOLBROOK, W.P.
Discussion du rapport de Ogryzlo.
Ann.Rheum.Dis., 12 : 325-326. 1953.
- 47 - HOLLANDER, J.L., and Coll.,
Arthritis.
Lea et Febiger Edit., Philadelphia. Sixth Edition.
- 48 - HUBAULT, A., KAHN, M.F.
L'anatomie pathologique et la biologie de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Prat., 12 : 1353-1368. 1962.
- 49 - KAHN, M.F.
Le phénomène rhumatoïde , son intérêt pour le diagnostic des maladies rhumatismales.
Essai de reproduction expérimentale.
Thèse Méd., Paris. 1960.
- 50 - KEMPER, J.W., BAGGENSTOSS, A.H., SLOCUMB, C.H.
The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis.
Ann. Int. Med., 46 : 831-851. 1957.
- 51 - KESTLER, O.C.
Histopathology of the intrinsic muscles of the hand in rheumatoid arthritis : a clinico-pathological study.
Ann. Int. Med., 8 : 42-58. 1949.
- 52 - KLEMPERER, P., GUEFT, B., LEE, S.L., LEUCHTEMBERGER, C., POLLISTER, A.W.
Cytochemical changes of acute lupus erythematosus.
Arch. Pathol., 49 : 503-516. 1950.
- 53 - KODAMA, T.
Histological findings from the synovial membrane and surgical treatments of affected joints in rheumatoid arthritis.
Acta Rheum.Scand., VI : 48-58. 1960.
- 54 - KULKA, J.P.
American Rheumatic Association. Proceedings of the annual meeting, 1953.
Ann. Rheum. Dis., 12 : 337-338. 1953.

- 55 - KULKA, J.P., BOCKING, D., ROPES, M.W., BAUER, W.
Early joint lesions of rheumatoid arthritis.
Report of eight cases, with knee biopsies of lesions
of less than one year's duration
Arch. Pathol., 59 : 129-150. 1955.
- 56 - LABROUSSE, C.
Contribution à l'étude des phénomènes de nucléophagocy-
tose et de nucléolyse observés au cours de la polyar-
thrite chronique évolutive.
Thèse Méd., Paris. 1963.
- 57 - LIEVRE, J.A.
Formes atypiques et associations morbides dans l'ar-
thrite rhumatoïde.
Rev. Prat., 12 : 1387-1398. 1962.
- 58 - LOVELL, R.R.H., SCOTT, G.B.D.
Hypertrophic osteo-arthropathy in polyarteritis.
Ann. Rheum. Dis., 15 : 46-50. 1956.
- 59 - LOWMAN, E.W.
Joint and neuromuscular manifestations of periarteri-
tis nodosa.
Ann. Rheum. Dis., 11 : 146-153. 1952.
- 60 - LOWMAN, E.W., SLOCUMB, C.H.
The peripheral vascular lesions of lupus erythematosus.
Ann. Int. Med., 35 : 1206-1215. 1952.
- 61 - LOWMAN, E.W.
Muscle, nerve, and synovial changes in lupus erythe-
matosus.
Ann. Rheum. Dis., 10 : 16-21. 1951.
- 62 - MIKKELSEN, W.M., DUFF, I.F., CASTOR, C.W., ZEVELY, H.A.,
FRENCH, A.J.
The diagnostic value of punch biopsy of the knee syno-
vium.
Arch. Int. Med., 102 : 977-985. 1958.
- 63 - MIKKELSEN, W.M., ZEVELY, M.A., CHATELIN, J.N.H., DUFF, I.F.
Musculo-skeletal manifestations of S.L.E., P.A.N.,
Dermatomyositis and diffuse scléroderma.
J. Michigan. M. Soc., 57 : 715-721. 1958.

- 64 - OGRYZLO, M.A.
Diffuse systemic rheumatoid disease.
A.R.A., Proc. of the Annual Meeting 1953.
Ann. Rheum. Dis., 12 : 323-324. 1953.
- 65 - ORABONA, M.L., SEMERARO, V., BIANCHI, P.
Comportamento del tessuto sinoviale nell' artrite
reumatoide studio condotto su 12 lozienti mediante
punturabiopsia del ginocchio.
Reumatismo, 12 : 336-355. 1960.
- 66 - ORABONA, M.L., SEMERARO, V.
Comportamento del tessuto sinoviale nel L.E.S.
Reumatismo, 13 : 196. 1961.
- 67 - ORABONA, M.L., ALBANO, O.
Sclérodermie progressive disséminée et relation de
plusieurs cas.
Acta Med. Scand., 160 suppl., 333. 5-170. 1958.
- 68 - PEARSON, C.M.
Rheumatic manifestations of polymyositis and dermato-
myositis.
Arth. Rheum., 2 : 127-143. 1959.
- 69 - PELTIER, A.
Le facteur rhumatoïde. Signification du phénomène.
Rev. Rhum., 30 : 137-149. 1963.
- 70 - POLLEY, H.F., BICKEL, W.H.
Punch biopsy of synovial membrane.
Ann. Rheum. Dis., 10 : 277-287. 1951.
- 71 - POLLEY, H.F., BICKEL, W.H., DOCKERTY, M.B.
Punch biopsy of synovial membrane in the diagnosis
of articular disease.
Ann. Rheum. Dis., 13 : 353. 1954.
- 72 - RAVAUULT, P.P., MAITREPIERRE, J.,
Diagnostic clinique et radiologique de la polyarthrite
chronique rhumatismale.
Rev. Prat., 12 : 1371-1384. 1962.
- 73 - RAVAUULT, P.P., RUITTON, P., MAITREPIERRE, J., THOMME, H.
La réaction au latex.
Rev. Rhum., 26 : 536-540. 1959.

- 74 - RAVAUULT, P.P., VIGNON, G., LEJEUNE, E., MAITREPIERRE, J.,
MULLER, J.
Les formes cliniques atypiques de la polyarthrite
chronique rhumatismale.
Rev. Lyon. Méd., 8 : 1077-1088. 1959.
- 75 - RAVEN, R.W., WEBER, F.P., PRICE, L.W.
The necrobiotic nodules of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 7 : 63-74. 1948.
- 76 - ROBINSON, W.D., FRENCH, A.J., DUFF, I.F.
Polyarteritis in rheumatoid arthritis.
A.R.A., Proc. of the Annual Meeting 1953.
Ann. Rheum. Dis., 12 : 323. 1953.
- 77 - RODNAN, G.P., BLACK, R.L., BUNIM, J.J.
Synovial lesions in progressive systemic sclerosis
(diffuse scleroderma).
Ann. Rheum. Dis., 15 : 398-. 1956. (abstract)
- 78 - RODNAN, G.P., YUNIS, E.J., TOTTEN, R.S.
Experience with punch biopsy of synovium in the study
of joint disease.
Ann. Int. Med., 52 : 319-331. 1960.
- 79 - RUBENS-DUVAL, A., VILLIAUMEY, Mme BASSET, F.
Etude critique des lésions extra-articulaires de la
P.C.E.
J. Belge Méd. Phys. et Rhum., 13 : 193-213. 1958.
- 80 - RUBENS-DUVAL, A., VILLIAUMEY, J., Mme BASSET, F.
Révision critique des lésions extra-articulaires de
la polyarthrite chronique évolutive.
Sem. Hôp., (Paris) 38 : 572- 588. 1962.
- 81 - SCHMID, F.R., COOPER, N.S., ZIFF, M., McEWEN, C.
Arteritis in rheumatoid arthritis.
Am. J. Med., 30 : 55-83. 1961.
- 82 - SCHMID, F.R., COOPER, N.S., McEWEN, C., ZIFF, M.
Arteritis in rheumatoid arthritis. Clinical and patho-
logical manifestations.
Communication au IXeme Congrès International des
Maladies Rhumatismales.
Toronto. 1957.

- 83 - SEZE (de) S., RYCKEWAERT, A.
Polyarthrite chronique évolutive dans les maladies
des os et des articulations.
Edition Flammarion Paris. Pages 657-730.
- 84 - SEZE (de) S., HIOCO, D., BADIN, J., DEBEYRE, N.
La spécificité de la réaction de Waaler-Rose en pra-
tique rhumatologique.
Rev. Rhum., 24 : 405-409. 1957.
- 85 - SEZE (de) S., RYCKEWAERT, A., et KAHN, M.F.
Les polyarthrites rhumatoïdes séro-négatives.
Sem. Hôp., (Paris) 38 : 3499-3504. 1962.
- 86 - SLOCUMB, C.H.
Discussion du rapport de Ogryzlo.
Ann. Rheum. Dis., 12 : 325. 1953.
- 87 - SOKOLOFF, L., BUNIM, J.
Vascular lesions in rheumatoid arthritis.
J. Chron. Dis., 5 : 668-687. 1957.
- 88 - SOKOLOFF, L., WILLENS, S.L., BUNIM, J.J.
Arteritis of striated muscle in rheumatoid arthritis.
Amer. J. Path., 27 : 157-173. 1951.
- 89 - SOKOLOFF, L., McCLUSKEY, R.T.
Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheu-
matoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis., 12 : 337. 1953.
- 90 - TOONE, E.C., IRBY, R.
Peripheral neuritis and other clinical manifestations
of polyarteritis associated with rheumatoid arthritis.
Congrès de Rome
1961. Vol. 2. Pages 226-228.
- 91 - VIGNON G., DURANT, J.
Les polynévrites de la polyarthrite chronique évolu-
tive. (A propos de deux observations personnelles).
Rev. Lyon. Med., 7 : 115-122. 1958.
- 92 - VIGNON, G., DURANT, J.
Les névrites périphériques de la polyarthrites chro-
nique évolutive.
Sem. Hôp., (Paris) 35 : 2072-2079. 1959.

- 93 - WEINBERGER, H.J.
Discussions du rapport de Ogryzlo.
Ann. Rheum. Dis., 12 : 324. 1953.
- 94 - WILLIAM.
The microscopic structure of human synovial tissue.
Arth. Rheum., 3 : 140-151. 1960.
- 95 - WORTHINGTON, J.W., BAGGENSTOSS, A.H., HARGRAVES, M.M.
Significance of hemotoxylin bodies in the necropsy
diagnosis of S.L.E.
Amer. J. Pathol., 35 : 955-970. 1959.
- 96 - ZEVELY, H.A., FRENCH, A.J., MIKKELSEN, W.M., DUFF, I.F.
Synovial specimens obtained by knee joint punch biopsy.
Histologic study in joint diseases.
Am. J. Med., 20 : 510-519. 1956.
-

